ESCUELA POLITÉCNICA NACIONAL

FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA

TEMA:

“IMPLEMENTACIÓN DE UN MODELO DE INSULINA-GLUCOSA DE COBELLI EN UN FPGA PARA LA SIMULACIÓN DE UN PÁNCREAS ARTIFICIAL”

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MAGÍSTER EN MECATRÓNICA Y ROBÓTICA

SALAS HARO WALTER ADRIÁN
walter.salash@epn.edu.ec

VARGAS CULQUI DIEGO DANILO
diego.vargasc@epn.edu.ec

DIRECTOR: Jorge Andrés Rosales Acosta, Phd
andres.rosales@epn.edu.ec

CO DIRECTOR: Óscar Eduardo Camacho Quintero, Phd
oscar.camacho@epn.edu.ec

Quito, marzo de 2019

CERTIFICACIÓN

Certifico que el presente trabajo fue desarrollado por **Walter Adrián Salas Haro** y **Diego Danilo Vargas Culqui**, bajo mi supervisión.

Andrés Rosales, PhD
DIRECTOR DE PROYECTO

Óscar Camacho, PhD
CO DIRECTOR DE PROYECTO

DECLARACIÓN

Nosotros, Walter Adrian Salas Haro y Diego Danilo Vargas Culqui, declaramos bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de nuestra autoría; que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y, que hemos consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

A través de la presente declaración cedemos nuestros derechos de propiedad intelectual correspondiente a este trabajo, a la Escuela Politécnica Nacional, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su Reglamento y por la normatividad institucional vigente.

Walter Adrián Salas Haro

Diego Danilo Vargas Culqui

DEDICATORIA

A mi hijo, mi fuerza y soporte quien me alienta a ser mejor cada día,

A mi esposa, compañera de vida, y de desafíos,

A mis padres y hermanos que me brindan su apoyo,

A mis abuelitos queridos,

Querida familia mi esfuerzo por ustedes.

Diego D. Vargas C.

DEDICATORIA

Para Karla.

Walter A. Salas H.

AGRADECIMIENTO

Al culminar este trabajo quiero agradecer a Dios por la vida y la oportunidad de compartirla con personas especiales y así poder alcanzar mis objetivos, gracias al apoyo incondicional de mi familia.

Hemos logrado desarrollar el proyecto gracias al valioso acompañamiento de los siguientes docentes a quienes quedo muy agradecido:

Al Dr. Paricio Cruz por sus recomendaciones y revisión del trabajo.

Al Dr. Andrés Rosales y al Dr. Óscar Camacho por su guía durante el desarrollo del trabajo.

Al Dr. Pablo Lupera Jefe del Laboratorio de Electrónica de Alta Frecuencia y a través de él a la Escuela Politécnica Nacional por su apoyo con el préstamo de las instalaciones del Laboratorio de Alta Frecuencia, clave para desarrollar la plataforma de simulación.

Diego D. Vargas C.

AGRADECIMIENTO

A Karla, aunque conoces mi visión de la realidad, donde nuestro paso por esta suma de eventos casuales que llamamos vida, sea efímero e insignificante respecto a esa bestia llamada vacío del cual está hecha el universo. Te agradezco todo el cariño y comprensión antes, durante y después de todo este proceso, y en todos los aspectos de nuestras vidas y sin duda esa existencia donde el vacío es todo lo que estamos hechos, haces que simplemente verte sea igual a ver a Orión, las Pléyades, o viajar por el universo, al final simplemente haces que la incertidumbre, el vacío, la casualidad, sean valiosos.

Julián que ha sido un gran amigo, y el mejor de los compañeros en el trabajo,

Finalmente, Walter, Rosley, Alexa, Erik, Rosi, porque sin su apoyo nada de lo que soy sería posible.

Con todo el amor, gracias.

Walter A. Salas H.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN 1
Objetivo general 3
Objetivos específicos 3
1. MARCO TEÓRICO 4
1.1. Estado del arte 4
1.1.1. Modelos de páncreas artificial 4
1.2. Modelo Compartimental 7
1.3. Modelo fisiológico del sistema de regulación glucosa-insulina 8
1.4. Modelo de simulación sistema de glucosa-insulina de Cobelli - Dalla Man 9
1.5. Simulador para un paciente en estado saludable 10
1.5.1.1 Tasa de aparición de la glucosa 13
1.5.1.2 Producción de glucosa endógena 14
1.5.1.3 Excreción renal de glucosa 15
1.5.1.4 Utilización de glucosa 15
1.5.2. Sub-sistema de insulina 17
1.5.2.1 Secreción de insulina 18
1.5.3. Comida en sujeto normal 20
1.5.4. Resumen ecuaciones implementadas en el modelo de paciente sano en Matlab 22
1.6. Simulador para un paciente con diabetes tipo 1 24
1.6.1. Resumen ecuaciones implementadas en el modelo de paciente diabético tipo 1 en el FPGA 27
1.7. Sistemas de control páncreas artificial 30
1.7.1. Arquitectura del control de glucosa 31
2. METODOLOGÍA 33
2.1. Simulación de modelo de regulación de glucosa – insulina de Cobelli en Matlab 34
2.1.1. Resolución de Ecuaciones Diferenciales por el método de Runge- Kutta.. 34
2.1.2. Implementación del Sistema de Insulina-Glucosa en un paciente normal en Matlab 36
2.1.3. Implementación del modelo de Insulina - Glucosa para un paciente con DT1 en Matlab. 38
2.1.4. Implementación del modelo Insulina-Glucosa de un paciente con DT1 con infusión automática de insulina en Matlab 41
2.2. Simulación del modelo insulina-glucosa para un paciente con DT1 en un FPGA 43

2.2.1. Consideraciones de diseño de hardware 43
2.2.2. Diseño digital hardware, diseño en el FPGA 44
2.2.3. Comunicación. Módulo de UART 45
2.2.4. Módulo de Control de Simulación 47
2.2.5. Memoria: Variables de paciente 47
2.2.6. Memoria: Datos de simulador 48
2.2.7. Buffer: Datos PC 48
2.2.8. Módulo de operaciones 49
2.2.8.1 Sub-módulo Control de Operaciones 49
2.2.8.2 Sub-módulo Tangente hiperbólica 50
2.2.8.3 Sub-módulo Resolución de Ecuaciones diferenciales 52
2.2.8.3.1 Funciones de modelo de paciente DT1: 52
2.2.8.3.2 Control Runge-Kutta 53
2.2.9. Resultados de compilación 53
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 55
3.1. Resultados 55
3.1.1. Interfaz Gráfica Matlab 55
3.2. Discusión 58
4. CONCLUSIONES 60
BIBLIOGRAFÍA 62
ANEXOS 65
Anexo A: Guía de usuario del FPGA. 65
Anexo B: Data sheet del FPGA usado. 65
Anexo C: Código del programa en Matlab. 65
Anexo D: Código del programa en el FPGA. 65

RESUMEN

Este documento está dirigido a quienes deseen entender y trabajar con un modelo de insulina – glucosa. Como objetivo principal, este proyecto de titulación proporciona una plataforma de simulación que permitirá desarrollar y evaluar diferentes sistemas de control en estudios futuros con miras a desarrollar un sistema de páncreas artificial.

El modelo de Cobelli es el único simulador por computador aceptado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés), como sustituto a ensayos animales para simular las interacciones entre glucosa e insulina en un ser humano. El modelo consta de doce ecuaciones diferenciales, por lo que, su resolución por métodos numéricos demanda gran capacidad en el equipo, lo que se refleja en el tiempo que tarda en correr una simulación. Una posibilidad para mitigar este problema, es emplear un FPGA, el cual puede reducir significativamente el tiempo de simulación, lo que depende principalmente del número de multiplicadores disponibles. Es así que potencialmente el tiempo de simulación en un FPGA puede llegar a ser 1200 veces menor que el tiempo de simulación en Matlab.

Por esta razón se ha implementado el modelo de insulina – glucosa de Cobelli en un FPGA y una interfaz en computador que permite observar los niveles de glucosa e insulina obtenidos en la simulación. Conforme al alcance del proyecto, también se verifica la respuesta del sistema con un controlador PID, implementado desde Matlab.

El modelo se implementó en el FPGA Virtex 5 XC5VLX110T disponible en el Laboratorio de Alta Frecuencia de la Facultad de Ingeniería Eléctrica y Electrónica de la Escuela Politécnica Nacional, el cual no dispone de los recursos necesarios para cumplir satisfactoriamente con la simulación por lo que ha sido necesario optimizar los recursos utilizando multiplicadores de forma iterativa. Esto permitió implementar el modelo en un FPGA con menores recursos, pero incrementó el tiempo de cálculo.

Los resultados obtenidos en la simulación del modelo para un paciente diabético tipo 1 con dosificación de insulina, mediante un sistema de control PID, se ajustan a los obtenidos por el mismo autor en un modelo mejorado publicado en [1]; el sistema mantiene los niveles de glucosa e insulina en rangos normales para un paciente con parámetros definidos.

Palabras clave: Simulador de glucosa, FPGA glucosa-insulina, modelo de Cobelli-Dalla Man, Sistemas de control, páncreas artificiales.

ABSTRACT

This document is aimed at those who are working with an insulin - glucose model. We provide a simulation platform that will enable to evaluate and improve different control techniques in the way to develop an artificial pancreas system.

The Cobelli model is the first computer simulator accepted by the FDA as substitute for animal trials to simulate the interactions between glucose and insulin in a human. The model contains twelve differential equations so, its solution by using numerical methods demands powerful resources what will affect the simulation time. A FPGA is an option to reduce the simulation time, depending principally in the number of available multipliers. For example, the simulation time in FPGA is about 1200 times less than the one in Matlab.

Therefore, we have implemented a Cobelli insulin - glucose model in a FPGA together with a computer interface that helps to show the levels of glucose and insulin obtained from the simulation. According to the project goals, the response of the system is verified with a PID controller.

The model is implemented in a Virtex 5 XC5VLX110T FPGA available in High Frequency Laboratory at National Polytechnic School. This device does not have the necessary resources to comply the simulation, so it has been necessary to optimize resources using multipliers in an iterative way which have increased the computational time.

The simulation results for a diabetic type 1 model with insulin infusion, using a PID control system, are similar those obtained by the same author in an improved model published in [1]. The system keeps glucose and insulin levels in normal ranges for a patient with defined parameters.

Keywords: Glucose simulator, glucose-insulin FPGA, Cobelli-Dalla Man model, control systems, artificial pancreas.

“IMPLEMENTACIÓN DE UN MODELO DE INSULINA-GLUCOSA DE COBELLI EN UN FPGA PARA LA SIMULACIÓN DE UN PÁNCREAS ARTIFICIAL”

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad en la que el nivel de concentración de glucosa plasmática permanece por encima del rango normal, se clasifica típicamente como: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y diabetes gestacional.

La diabetes tipo 1 se debe principalmente al hecho de que casi todas las células β en el páncreas se pierden o no funcionan, y por lo tanto, no se puede sintetizar y secretar insulina del páncreas. Se cree que la diabetes tipo 2 se debe a la disfunción del sistema regulatorio de la glucosa-insulina, por ejemplo, la resistencia a la insulina, esto es que la insulina no puede ser utilizada suficientemente por las células para absorber la glucosa. Para compensar la resistencia a la insulina, las células β necesitan sintetizar y secretar más insulina. La diabetes gestacional es un tipo de diabetes que aparece por primera vez durante el embarazo en mujeres embarazadas que nunca antes padecieron esta enfermedad [2].

Se estima que actualmente viven en el mundo alrededor de 246 millones de personas con diabetes y se espera que para el año 2025 esta cifra alcance los 380 millones. Cada año 3.8 millones de personas fallecen directamente o por una causa relacionada con la diabetes. Datos y estimaciones de la OMS revelan que el número de personas que sufren diabetes en América Latina podría llegar a 32,9 millones para el 2030 [3].

Según el INEC [4], la diabetes es la segunda causa de muerte después de las enfermedades isquémicas del corazón. En 2016 hubo 4.906 fallecidos por esta enfermedad. Esa proporción va subiendo a partir de los 30 años de edad, y a los 50, uno de cada diez ecuatorianos ya tiene diabetes.

Por más de 50 años se han realizado varios esfuerzos para desarrollar un páncreas artificial, esto es, un sistema de control en lazo cerrado que regule adecuadamente las cantidades de glucosa e insulina en el cuerpo humano; sin embargo, en la actualidad no hay ningún producto con dichas características disponible comercialmente. Entre los dispositivos comerciales más recientes encontramos, por ejemplo, la bomba de insulina MiniMed 640G, fabricada por Medtronic, la cual dosifica insulina al paciente en función de ingesta y actividades físicas pre programadas, requiere la supervisión

continua y un plan médico pues se deben ajustar las cantidades de insulina que inyecta la bomba durante un periodo de tiempo, el paciente no puede exceder los límites de alimentación y actividad física, además la medición de glucosa es invasiva (muestra por punción) [5]. Los tres componentes principales propuestos para este tipo de sistema son: una bomba de inyección continua de insulina, un sensor de medida continuo de glucosa y un controlador para ajustar la tasa de administración de insulina en función de la señal de glucosa. Entre las principales limitaciones para lograr un páncreas artificial podemos citar: la disponibilidad de un sensor de glucosa robusto, confiable y un algoritmo de control para regular la glucosa en sangre bajo ciertos parámetros propios del paciente ya que constituye un proceso biológico que se caracteriza por tener parámetros que varían durante el día y entre pacientes, la sensibilidad de la insulina o el tiempo de acción de la insulina son los parámetros que pueden ser afectados por la actividad física, niveles de estrés, entre otras situaciones cotidianas del paciente [6].

El problema de la regulación de la glucemia (medida de la glucosa) en pacientes diabéticos representa uno de los más desafiantes y socialmente importantes problemas de control en el campo de los sistemas biomédicos. En ausencia de sensores de glucosa confiables, la estrategia terapéutica no puede ir más allá de las estrategias de lazo abierto, posiblemente mejoradas por acciones de feedforward y mediciones ocasionales a través de punción en el dedo. En los últimos años, el advenimiento de mediciones subcutáneas mínimamente invasivas ha abierto el camino a mejores estrategias de control en lazo cerrado, por otro lado, dichas mediciones introducen más retrasos en el lazo que hacen al problema de control incluso más desafiante [7]. En adelante, se referirá a medidas subcutáneas con la abreviación (sc). La fundación de investigación sobre diabetes juvenil (JDRF), reconoció el cambio de escenario tecnológico y en 2006 lanzó el Proyecto de Páncreas Artificial destinado al desarrollo de dispositivos comerciales.

Actualmente el escenario ha cambiado no sólo debido a los desarrollos tecnológicos de sensores y bombas, sino también como consecuencia de la posibilidad de llevar a cabo extensos experimentos en un paciente vivo; sin embargo, a menudo no es posible, apropiado, conveniente o deseable realizar un experimento sobre pacientes diabéticos tipo 1, porque resulta demasiado difícil, peligroso o poco ético. En tales casos, las ofertas de simulación constituyen una forma alternativa de experimentar con un sistema similar al real. De hecho, las simulaciones a gran escala podrían detectar de mejor manera la variabilidad entre pacientes que los ensayos en animales de pequeño tamaño y permitiría realizar pruebas más extensas del desempeño y robustez de los algoritmos de control [7]. Por lo tanto, resulta importante desarrollar modelos de

simulación con miras a probar sistemas de control en la Escuela Politécnica Nacional, lo que permitirá contribuir con modelos de control de glucosa dentro de nuestro país.

Objetivo general

Implementar un modelo de insulina-glucosa de Cobelli en un FPGA para la simulación de un páncreas artificial.

Objetivos específicos

- Estudiar y analizar el modelo de Cobelli sobre el comportamiento de glucosa en la sangre de un ser humano.
- Simular el modelo de Cobelli sobre el comportamiento de glucosa en la sangre de un ser humano en Matlab.
- Diseñar la simulación de un sistema de control de concentración de glucosa en la sangre, a través de la administración de insulina en Matlab.
- Validar el modelo de Cobelli mediante su implementación en un FPGA.
- Diseñar e implementar un HMI en el computador en sincronismo con el FPGA.
- Realizar pruebas y análisis para evaluar el modelo y el sistema de control desarrollados, en base a parámetros recomendados por la FDA en cuanto a los niveles de glucosa en la sangre de un ser humano.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Estado del arte

Estudios han demostrado que es factible la restauración de la secreción de insulina mediante el trasplante de todo el páncreas o los islotes de Langerhans [8]. Sin embargo, aún persisten cuestiones no resueltas respecto al acceso a trasplantes: la aceptabilidad inmune a largo plazo y la funcionalidad prolongada del órgano trasplantado o sus células. Un enfoque alternativo se basa en el concepto de una célula β artificial que sería capaz de lograr la entrega automatizada de insulina controlada por glucosa. Desde un punto de vista tecnológico, el desarrollo de una célula β artificial requiere la disponibilidad de tres elementos claves: un dispositivo de administración de insulina seguro y confiable, una unidad de detección de glucosa precisa, y un sistema de control que regule la administración de insulina de acuerdo a los niveles de glucosa en sangre y sus tendencias de variación. Estos tres elementos de la célula β artificial deberían estar funcionalmente conectados, trabajar de forma continua, reactiva y fisiológica a modo de alcanzar los objetivos previstos, y en el mejor de los casos ser implantable [9].

Adicionalmente, los modelos matemáticos en esta área continúan evolucionando hacia enfoques más precisos y clínicamente aplicables, y deberían ser considerados como un recurso útil para los investigadores clínicos; también tienen un papel potencialmente importante para la comprensión de los mecanismos que rigen la regulación de insulina y glucosa del sistema.

1.1.1. Modelos de páncreas artificial

Los modelos matemáticos para comprender el proceso del sistema regulador de glucosa-insulina tienen una larga historia. Según [10] el trabajo pionero le corresponde a Bolie en el año 1960. Uno de los primeros modelos ampliamente utilizados fue el modelo mínimo desarrollado por Bergman y sus colaboradores a principios de los años ochenta, dicho modelo contiene un número mínimo de parámetros y es ampliamente utilizado en trabajos de investigación fisiológica para estimar: eficacia de la glucosa y sensibilidad a la insulina; esto a partir de la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (IVGTT) donde los datos se muestrean durante ciertos períodos. El IVGTT consiste en registrar datos referentes al metabolismo de la glucosa en un período que inicia con la infusión de un bolo de glucosa.

Se pueden diferenciar los modelos que se han utilizado en la mayoría de estudios según la matemática que utilizan: ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE), ecuaciones diferenciales de retardo (DDE), ecuaciones diferenciales parciales (PDES), ecuaciones integrales de Fredholm (FIES), ecuaciones diferenciales estocásticas (SDE) y ecuaciones integro-diferenciales (IDE), además se pueden usar diferentes paquetes de software para diferentes tipos de modelos para su análisis numérico y simulaciones [11].

En la última década, se han desarrollado varios modelos que se ocupan de la interacción de glucosa, insulina y masa de las células β. Otros modelos consideran aspectos particulares, como, por ejemplo, la actividad eléctrica de las células β, distribución de tamaños de islotes, o la regulación de la glucosa en el sistema de todo el cuerpo y otros están diseñados para controlar el mantenimiento del nivel de glucemia en pacientes, como el modelo de compartimento [12].

Varios de los modelos de simulación se han utilizado para evaluar el rendimiento de diferentes algoritmos de control disponibles en: [6], [8], [13], [14] y diferentes formas de infusión de insulina, entre ellos podemos citar: Arleth y otros (2000), Srinivasan y otros (1970), Cobelli y otros (1982), Cobelli y otros (1983), Salzsieder y otros (1985), Carson y Cobelli (2001), Lehmann y otros (1992), Andreassen y otros (1994), Hovorka y otros (2004). Sin embargo, dichos modelos han sido obtenidos con datos de personas promedio y como resultado sólo pueden predecir la dinámica de una persona promedio y no la variabilidad entre individuos. El alcance del modelo promedio todavía no es realista para la experimentación en un ser humano vivo. Para este propósito, es necesario tener un simulador de diabetes equipado con los suficientes datos de un conjunto de individuos que permita determinar la variabilidad de los principales parámetros metabólicos en la población con diabetes tipo 1. Conocer la variabilidad es de hecho crucial para diseñar controladores robustos y proporcionar información valiosa sobre su seguridad y limitaciones [11].

Existen varios softwares de simulación gratuitos para la diabetes [11]:

- AIDA el cual proporciona la simulación interactiva de los perfiles de insulina y glucosa, desarrollada para fines de enseñanza, demostración y autoaprendizaje; contiene un modelo fisiológico que usa infusión subcutánea continua de insulina desarrollado por Hovorka y otros [15] y modificado por Wilinska y otros [16],
- DIAS es un sistema de apoyo para el tratamiento de la diabetes en pacientes insulinodependientes. El núcleo del sistema es un modelo de compartimento del metabolismo de carbohidratos humanos implementado como una red probabilística causal (CPN o red bayesiana), que le da la capacidad de manejar incertidumbres, por ejemplo, en las mediciones de glucosa en sangre o variaciones fisiológicas en

el metabolismo de la glucosa. Los resultados de la evaluación sugieren que DIAS puede generar consejos que sean seguros y de una calidad al menos comparable con lo disponible en experiencias clínicas [17].

- WinSAAM, es un software de simulación, análisis y modelado es una versión para Windows del programa original de modelado biológico interactivo, CONSAAM, desarrollado en 1980 en el NIH[i] [18].
- COMKAT (Compartment Model Kinetic Analysis Tool), puede realizar simulaciones en las que las salidas del modelo se resuelven para valores de parámetros específicos, lo que permite al usuario predecir qué tan sensibles son los datos a estos parámetros. Además, COMKAT se puede usar para estimar valores para los parámetros ajustando la salida del modelo a datos experimentales. COMKAT está equipado con interfaces de línea gráfica y de usuario desde las cuales el usuario puede acceder a estas funciones, constituye una herramienta de software útil y está disponible sin costo para los investigadores.
- Glucosim, es un paquete de software educativo que simula la glucosa en sangre y la dinámica de la insulina en individuos sanos y pacientes con diabetes tipo 1. Se utiliza para ayudar a los estudiantes a visualizar la dinámica de la concentración de glucosa en sangre en respuesta a variaciones externas como el consumo de alimentos y la administración de insulina. Además, integra una base de datos nutricional para proporcionar entradas de comida a la simulación, se ha mejorado mediante la modificación de modelos matemáticos, y la adaptación de las diferentes tipos de marcas de insulina comercial disponibles en la actualidad.
- El simulador Uva, desarrollado en colaboración entre la Universidad de Virginia, EEUU, y la Universidad de Padova, Italia, basándose en el modelo a gran escala desarrollado en Healthy State, EEUU por Dalla Man, Cobelli y otros en 2007, dicho proyecto ha desarrollado un simulador de diabetes tipo 1 que gracias a su capacidad para describir de forma realista la variabilidad entre sujetos ofrece mejores prestaciones respecto a la confiabilidad de los resultados de la simulación.

  En enero de 2008, el simulador de Uva fue aceptado por la FDA como un sustituto a los ensayos preclínicos con animales para ciertos tratamientos con insulina, los detalles del simulador se describen en [19].

[i] Institutos Nacionales de la Salud es un grupo de instituciones del gobierno de los Estados Unidos cuyos objetivos se centran en la investigación médica.

1.2. Modelo Compartimental

Los modelos compartimentales son una clase de modelos dinámicos que se derivan de consideraciones de balance de masa. En farmacocinética son ampliamente utilizados para estudiar cuantitativamente la cinética de fármacos en sistemas fisiológicos. Los componentes pueden ser exógenos (fármacos, marcadores o trazadores), endógenos (sustratos u hormonas) y cinéticos (procesos tales como la producción, distribución, transporte, utilización, y control de interacciones sustrato – hormonas). Estos modelos se han utilizado ampliamente para resolver un amplio espectro de problemas fisiológicos relacionados con la distribución de componentes materiales en sistemas vivos, diagnóstico y terapia a nivel de todo el cuerpo, los órganos y las células. Existen modelos compartimentales lineales y no lineales [20].

Un compartimento es una cantidad de material que actúa como si estuviera bien mezclado y cinéticamente homogéneo [20]. Un modelo compartimental consiste en un número finito de compartimentos con interconexiones especificas entre ellos. Las interconexiones representan flujos de material que fisiológicamente constituyen el transporte de un lugar a otro, una transformación química o ambos. Estos flujos de material pueden controlarse no sólo por los dos sistemas compartimentales interconectados, sino también por otros compartimentos del sistema.

Si se adopta la noción de compartimento como un espacio físico, algunas de las sustancias que se consideran candidatos de compartimento son: la glucosa plasmática, el zinc en hueso, y la tiroxina en la glándula tiroides. En el caso del plasma, se pueden observar diferentes sustancias contenidas en él, por ejemplo la glucosa, de aquí que en el mismo experimento puede haber más de un compartimento de plasma, uno para cada una de las sustancias estudiadas. Por lo tanto, un espacio físico puede representar más de un compartimiento, además, se debe distinguir entre compartimentos que son accesibles y aquellos que no son accesibles para la medición. Los investigadores a menudo intentan asignar espacios físicos a compartimentos no accesibles. Este es un problema muy difícil que se trata mejor una vez que se entiende que la definición de compartimento es en realidad una construcción teórica que puede, de hecho, agrupar material de diferentes espacios físicos en un sistema. La equivalencia de un compartimento con un espacio físico depende sobre el sistema bajo estudio y suposiciones sobre el modelo.

Una buena mezcla significa que cualquier par de muestras tomadas del compartimento al mismo tiempo deberían contener la misma concentración de la sustancia estudiada y, por lo tanto, ser igualmente representativo, por tanto, el concepto de buena mezcla se refiere a la uniformidad de la información contenida en un solo compartimento.

La homogeneidad cinética significa que cada partícula de un compartimento tiene la misma probabilidad de tomar cualquiera de las vías que salen del compartimento, de aquí que cuando una partícula deja un compartimento, lo hace debido a eventos metabólicos relacionados con el transporte y utilización, lo que se traduce en que todas las partículas del compartimiento tienen la misma probabilidad de irse debido a uno de estos eventos.

La noción de compartimento (material de relleno con características similares en colecciones que son homogéneas y se comportan de manera idéntica), es lo que permite reducir un sistema fisiológico complejo en un número finito de compartimentos y caminos.

El número de compartimentos requerido depende tanto del sistema que se estudia como de la configuración experimental. Un modelo compartimental es claramente único para cada sistema estudiado, ya que incorpora aspectos conocidos e hipotéticos sobre la fisiología y bioquímica del sistema, lo cual proporciona al investigador ideas sobre la estructura del sistema acertadas en medida de las suposiciones que se incorporan en el modelo.

1.3. Modelo fisiológico del sistema de regulación glucosa-insulina

La noción de control o regulación por retroalimentación es prevalente en los sistemas fisiológicos. Estos sistemas fisiológicos innatos son comúnmente llamados sistemas de control endógeno. Un buen ejemplo es la regulación de la concentración de glucosa en la sangre a través del páncreas, cuyo esquema de funcionamiento se muestra en la Figura 1.1. En una persona saludable, un nivel alto de glucosa en la sangre estimula las células beta del páncreas para producir insulina, que luego convierte a la glucosa presente en el hígado en glucógeno para almacenarla; la insulina también estimula la captación de glucosa de la sangre en las células del tejido y el resultado neto es una disminución de la concentración de glucosa en sangre. Si el nivel de glucosa en sangre es baja, las células alfa del páncreas se estimulan para producir glucagón, que convierte el glucógeno almacenado en el hígado en glucosa, elevando así la concentración de glucosa en sangre [21].

En este sistema, la concentración deseada de glucosa en la sangre (set point) generalmente está entre 80 y 90 mg/dl, siendo los rangos aceptables según referencias en laboratorio de 80 - 130 mg/dl. La salida del sistema es la concentración real de glucosa en la sangre, en tanto que, la entrada manipulada es la cantidad de insulina.

El control endógeno de las variables fisiológicas es obviamente muy importante, y se ha realizado mucha investigación para comprender mejor y modelar matemáticamente estos sistemas reguladores, sin embargo, también resulta importante comprender el control exógeno; es decir, el uso de ingeniería en el diseño de dispositivos físicos y/o químicos para regular una variable fisiológica.

El páncreas de un individuo con diabetes tipo 1 ya no puede producir suficiente insulina para regular la concentración de glucosa en sangre, por tanto, es necesario administrar insulina ya sea a través de una inyección o a través de una bomba de infusión continua de insulina. La decisión sobre la inyección de insulina y la cantidad o tasa de infusión continua se basan en el conocimiento de la concentración de glucosa en sangre junto con la cantidad de comida o ejercicio previstas.

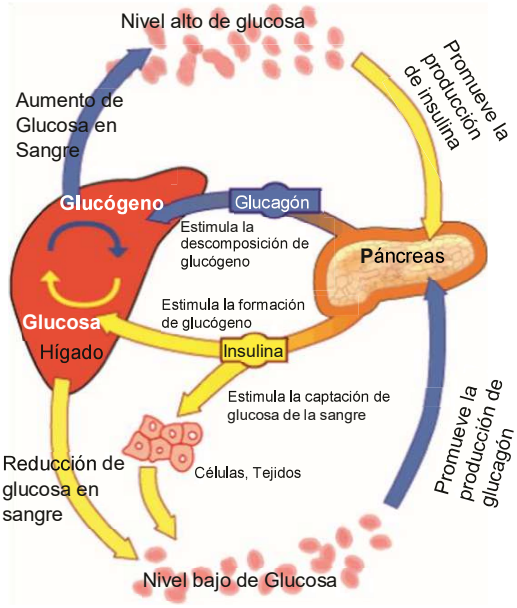

Figura 1.1. Regulación de la glucosa en la sangre debido a dos acciones del páncreas. (Referencia: [21], pág. 14)

1.4. Modelo de simulación sistema de glucosa-insulina de Cobelli - Dalla Man

El modelo del sistema de control de glucosa-insulina permite examinar sus efectos dinámicos durante las comidas y en la vida diaria normal. El modelo es útil para probar sensores de glucosa, algoritmos para la infusión de insulina y, además en general, sistemas de soporte para diabetes. Permite realizar experimentos basados en computadora que serían demasiado difíciles, peligrosos o no éticos para ponerlos en práctica en un ser humano.

Comprender el funcionamiento de un sistema metabólico requiere la cuantificación de procesos que no se pueden medir directamente porque tienen lugar en partes

inaccesibles del sistema, entre estos procesos se pueden señalar: la producción y utilización de sustratos, la secreción de hormonas, para cuantificar los flujos de sustancias involucradas en dichos procesos en condiciones de estado estacionario y no estacionario se utiliza la técnica del trazador, aunque este tratamiento es bastante general, las concentraciones de glucosa e insulina pueden se medidas utilizando este método. Se utiliza una sonda trazadora, que suele ser un isótopo radiactivo o estable, existen dos tipos de trazadores: los radio trazadores que constituyen sustancias que pueden administrarse en cantidades insignificantes (que no perturban el sistema) y producen respuestas satisfactorias, y los marcadores estables que son más seguros, pero están presentes naturalmente en el cuerpo. Un trazador ideal tiene las siguientes características:

1. tiene el mismo comportamiento metabólico que la sustancia que se está rastreando,
2. es distinguible de la sustancia rastreada para el investigador,
3. no perturba el sistema.

Los datos para este modelo tienen como base 204 personas normales de 56 ± 2 años con un peso de 78 ± 2 kg que recibieron un trazador triple, esto es la ingesta de una mezcla de comida y la infusión intravenosa de sustancias con cantidades de glucosa prefijadas, los detalles se pueden encontrar en [22]. El número de datos estimados (flujo insulina-glucosa) es el mismo que el de las medidas de glucosa y concentración de insulina tomados.

En las secciones siguientes, se analizará el modelo de interacción glucosa – insulina para una persona saludable (Simulador en estado saludable), y para una persona con diabetes tipo 1.

1.5. Simulador para un paciente en estado saludable

La estructura básica del sistema de control regulador natural de glucosa durante una ingesta de alimento se muestra en la Figura 1.2:

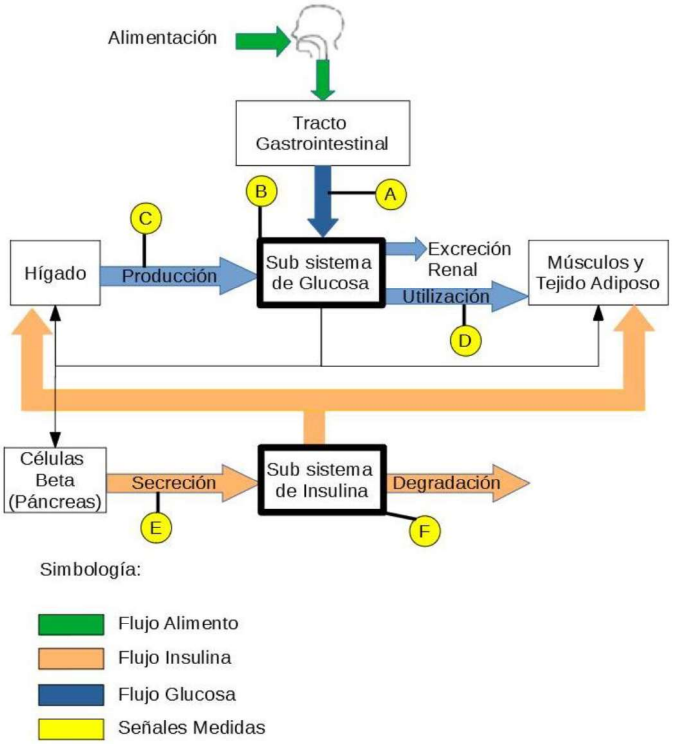

Figura 1.2. Estructura Básica de un sistema de control de glucosa-insulina.
(Fuente: Autores)

El esquema muestra la absorción de glucosa que ha sido ingerida a través del tracto gastrointestinal, la distribución de glucosa en el hígado, los músculos y el tejido adiposo, junto con los diversos mecanismos de regulación. Sin embargo, la base de datos experimentales está limitada al número de mediciones de concentración de glucosa e insulina, por lo que no sería posible identificar los parámetros de un modelo matemático que abarque la complejidad total del sistema. Una buena representación del modelo de glucosa plasmática y concentración de insulina está relacionada con la producción de glucosa endógena en el hígado, su tasa de aparición en el plasma desde el intestino y su tasa de utilización. Los parámetros que representan entradas y mediciones se listan a continuación y se muestran en la Figura 1.2 en círculos amarillos:

A: tasa de aparición de Glucosa $Ra(t)$

B: masa de glucosa en plasma $Gp(t)$

C: producción endógena de glucosa $EGP(t)$

D: utilización de glucosa $U(t)$

E: secreción de insulina $S(t)$

F: masa de insulina en plasma $I_p(t)$

El sistema relaciona: las concentraciones medidas en plasma ($Gp(t)$, $I_p(t)$), los flujos de glucosa: $Ra(t)$, $EGP(t)$, $U(t)$, excreción renal y el flujo de insulina: secreción, degradación.

El sistema está conformado por dos sub-sistemas:

- Sub-sistema de Glucosa
- Sub-sistema de Insulina

1.5.1. Sub-sistema de Glucosa

Se utiliza el modelo de dos compartimentos para describir la cinética de la glucosa como se muestra en la Figura 1.3.

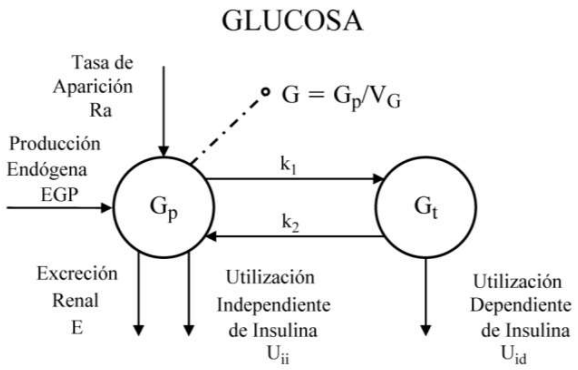

Figura 1.3. Modelo sub-sistema de glucosa.
(Fuente: [20], pág. 283)

Las ecuaciones del modelo son:

$$\begin{cases} \dot{G}_p(t) = EGP(t) + Ra(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 \cdot Gp(t) + k_2 \cdot G_t(t), con & G_p(0) = G_{pb}, \quad \text{(Ec. 1)} \\ \dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1 \cdot Gp(t) - k_2 \cdot G_t(t), con & G_t(0) = G_{tb}, \quad \text{(Ec. 2)} \\ G(t) = \dfrac{Gp}{V_G}, \ \ con & G(0) = G_b, \quad \text{(Ec. 3)} \end{cases}$$

donde:

G_p: masa de glucosa en plasma (mg / kg),

G_t: masa de glucosa en los tejidos (mg / kg),

G: concentración de glucosa en plasma (mg/dl),

EGP: producción endógena de glucosa (mg / kg / min),

Ra: tasa de aparición de glucosa en plasma (mg / kg / min),

E: excreción renal (mg / kg / min),

U_{ii}: utilización de glucosa independiente de insulina (mg / kg / min),

U_{id}: utilización de glucosa dependiente de insulina (mg / kg / min),

V_G: volumen de distribución de glucosa (dl / kg),

k_1 y k_2: son parámetros que representan tasas de variación (min^{-1}), cuyos valores se registran en la Tabla 1.1 (Proceso Cinética de la glucosa).

En las ecuaciones del modelo, el sufijo b denota el estado basal de la sustancia.

1.5.1.1 Tasa de aparición de la glucosa

El modelo fisiológico de la absorción intestinal de glucosa, como se propone en [23], se utiliza para describir la circulación de glucosa a través del estómago e intestino; considera al estómago representado por dos compartimentos (uno para sólido y otro para la fase triturada), mientras que se usa un solo compartimento para describir el intestino:

$$\begin{cases} Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t) & ,con \quad Q_{sto}(0) = 0 \quad \text{(Ec. 4)} \\ \dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) + D \cdot \delta(t) & ,con \quad Q_{sto1}(0) = 0 \quad \text{(Ec. 5)} \\ \dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) + k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) & ,con \quad Q_{sto2}(0) = 0 \quad \text{(Ec. 6)} \\ \dot{Q}_{gut} = -k_{abs} \cdot Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) & ,con \quad Q_{gut}(0) = 0 \quad \text{(Ec. 7)} \\ Ra(t) = \dfrac{f \cdot K_{abs} \cdot Q_{gut}(t)}{BW} & ,con \quad Ra(0) = 0 \quad \text{(Ec. 8)} \end{cases}$$

donde:

Q_{sto}: cantidad de glucosa en el estómago (mg),

Q_{sto1}: fase sólida de la cantidad de glucosa en el estómago (mg),

Q_{sto2}: fase líquida de la cantidad de glucosa en el estómago (mg),

Q_{gut}: masa de glucosa en el intestino (mg),

k_{gri}: tasa de trituración (min^{-1}),

k_{abs}: tasa constante de absorción intestinal (min^{-1}),

f: fracción de absorción intestinal que aparece en plasma (adimensional),

D: cantidad de glucosa ingerida (mg),

BW: peso corporal (kg),

Ra: tasa de aparición de glucosa en plasma (mg / kg / min),

$k_{empt}\ (Q_{sto})$: tasa constante de vaciado gástrico la cual es una función no lineal de Q_{sto} (min^{-1}), dada por:

$$k_{empt}(Q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \cdot \{\tanh[a(Q_{sto} - b \cdot D)] - \tanh[c(Q_{sto} - d \cdot D)] + 2\}$$

(Ec. 9)

El modelo de las ecuaciones (Ec. 4) – (Ec. 9) obtenido por Cobelli-Dalla Man, ha sido identificado por el autor en [23], utilizando los datos de Ra con la estrategia la función forzada. Los parámetros k_{gri}, a y c han sido fijado como:

$$k_{gri} = k_{max}, \qquad \text{(Ec. 10)}$$

$$a = \frac{5}{2 \cdot D \cdot (1 - b)}\ , \qquad \text{(Ec. 11)}$$

$$c = \frac{5}{2 \cdot D \cdot d}\ , \qquad \text{(Ec. 12)}$$

mientras que las constantes: b, d, k_{max}, se han estimado en la misma investigación y se resumen en la Tabla 1.1 (Proceso Tasa de Aparición).

1.5.1.2 Producción de glucosa endógena

La descripción funcional de EGP (función no negativa) en términos de señales de glucosa e insulina se describe en [23] como:

$$EGP(t) = kp_1 - kp_2 \cdot G_p(t) - kp_3 \cdot I_d(t) - kp_4 \cdot I_{po}(t), con \quad EGP(0) = EGP_b, \qquad \text{(Ec. 13)}$$

donde:

I_{po}: cantidad de insulina en la vena porta (pmol / kg),

I_d: señal retrasada de insulina realizada con una cadena de dos compartimentos (pmol/l),

$$\begin{cases} \dot{I_1}(t) = -k_i[I_1(t) - I(t)], con \quad I_1(0) = I_b & \text{(Ec. 14)} \\ \dot{I_d}(t) = -k_i[I_d(t) - I_1(t)], con \quad I_d(0) = I_b & \text{(Ec. 15)} \end{cases}$$

k_{p1}: valor extrapolado de EGP cuando la glucosa e insulina son cero (mg / kg / min),

k_{p2}: efectividad de la glucosa hepática (min^{-1}),

k_{p3}: parámetro que regula la amplitud de la acción de la insulina en el hígado (mg / kg / min por pmol / l),

k_{p4}: parámetro que regula la amplitud de la acción de la insulina portal en el hígado (mg / kg / min / (pmol / kg)),

k_i: parámetro de variación que representa la demora entre la señal de insulina y la acción de la insulina (min^{-1}).

En estado basal estacionario se cumple que:

$$k_{p1} = EGP_b + kp_2 \cdot G_{pb} + kp_3 \cdot I_b + kp_4 \cdot I_{pob}. \qquad \text{(Ec. 16)}$$

El autor del modelo ha determinado $EGP(t)$ por el método de los mínimos cuadrados no lineales usando promedios de los datos de EGP con la estrategia de función forzada para: la insulina media, la insulina portal y las concentraciones de glucosa como entradas del modelo, que se asumen conocidas y sin error. EGP es la salida del modelo. Supone que el error de medición de los datos de EGP es independiente, con media cero y desviación estándar constante desconocida (la desviación estándar desconocida asume valores relativamente más precisos cuando la señal es más alta). Acorde al estudio [23], un ajuste satisfactorio del modelo se obtiene con los parámetros que se informan en la Tabla 1.1 (Proceso: Producción Endógena), las cuales han sido calculados con precisión tanto para el sujeto normal.

La producción endógena basal de glucosa en estado estable, EGP_b, es igual a la desaparición de glucosa, es decir, la suma de la utilización de glucosa y la excreción renal (que es cero en el sujeto normal), $U_b + E_b$.

$$EGP_b = U_b + E_b \qquad \text{(Ec. 17)}$$

1.5.1.3 Excreción renal de glucosa

La excreción de glucosa por el riñón ocurre si la glucosa en plasma excede un cierto umbral y puede ser modelado mediante una relación lineal con la glucosa en plasma:

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1} \cdot \left[G_p(t) - k_{e2}\right] & si \;\; G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & si \;\; G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases}, \qquad \text{(Ec. 18)}$$

donde:
k_{e1}: tasa de filtración glomerular (min^{-1}),
k_{e2}: umbral renal para la glucosa (mg / kg).

Los parámetros se presentan en la Tabla 1.1 (Excreción renal de glucosa).

1.5.1.4 Utilización de glucosa

El modelo de utilización de glucosa por los tejidos del cuerpo durante una comida supone que la utilización de la glucosa tiene dos componentes: insulina independiente e insulina dependiente.

La utilización independiente de insulina tiene lugar en el primer compartimento, es constante, y representa la absorción de glucosa por el cerebro y los eritrocitos (F_{cns}):

$$U_{ii}(t) = F_{cns} \qquad \text{(Ec. 19)}$$

La utilización dependiente de insulina tiene lugar en un compartimiento remoto y depende de forma no lineal (cinética de Michaelis Menten) de la glucosa en los tejidos $G_t(t)$, calculada en la (Ec. 2):

$$U_{id}(t) = \frac{V_m\big(X(t)\big) \cdot G_t(t)}{K_m\big(X(t)\big) + G_t(t)} \quad , \qquad \text{(Ec. 20)}$$

$V_m\big(X\ (t)\big)$ y $K_m\ \big(X\ (t)\big)$ dependen de la insulina remota, $X(t)$:

$$V_m\big(X(t)\big) = V_{m0} + V_{mx} \cdot X(t), \qquad \text{(Ec. 21)}$$

$$K_m\big(X(t)\big) = K_{m0} + K_{mx} \cdot X(t), \qquad \text{(Ec. 22)}$$

donde:

$X(t)$: es la insulina en el fluido intersticial (pmol / L).

Cabe señalar que, al ajustar este modelo a los datos disponibles, K_{mx} tiende a cero, de modo que K_m no depende de $X(t)$, por lo que $X(t)$, está descrita por:

$$\dot{X}(t) = -p_{2u} \cdot X(t) + p_{2u}[I(t) - I_b], con \qquad X(0) = 0, \qquad \text{(Ec. 23)}$$

donde:

I: insulina en plasma, con el sufijo b que denota su estado basal, y
p_{2U}: constante de variación (min^{-1}), define la acción de la insulina sobre la utilización de glucosa periférica.

La utilización total de glucosa, $U(t)$, es por lo tanto:

$$U(t) = U_{ii}(t) + U_{id}(t) \qquad \text{(Ec. 24)}$$

En el estado basal se tiene:

$$G_{tb} = \frac{F_{cns} - EGP_b + k_1 \cdot G_{pb}}{k_2} \qquad \text{(Ec. 25)}$$

$$U_b = EGP_b = F_{cns} + \frac{V_{m0} \cdot G_{tb}}{K_{m0} + G_{tb}} \qquad \text{(Ec. 26)}$$

De donde:

$$V_{m0} = \frac{(EGP_b - F_{cns}) \cdot (K_{m0} + G_{tb})}{G_{tb}} \qquad \text{(Ec. 27)}$$

Este modelo y los de (Ec. 1), (Ec. 2), (Ec. 3) se identifican simultáneamente usando datos $U(t)$ y G_t con la estrategia de función de forzada, la respuesta presenta un buen

ajuste del modelo y los parámetros se estimaron con precisión y se muestran en la Tabla 1.1 (Proceso: Utilización).

1.5.2. Sub-sistema de insulina

Para describir la cinética de la insulina se utiliza el modelo de dos compartimentos, mostrado en la Figura 1.4:

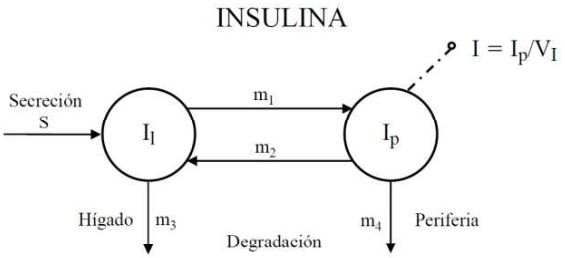

Figura 1.4. Modelo sub-sistema de insulina.
(Fuente: [20], pág. 283)

Las ecuaciones de este modelo son:

$$\begin{cases} \dot{I}_I(t) = -\big(m_1 + m_3(t)\big) \cdot I_I(t) + m_2 I_p(t) + S(t) & ,con \quad I_I(0) = I_{Ib}, \\ \dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4) \cdot I_p(t) + m_1 \cdot I_I(t) & ,con \quad I_p(0) = I_{pb}, \\ I(t) = \dfrac{I_p}{V_I} & ,con \quad I(0) = I_b, \end{cases}$$

(Ec. 28)
(Ec. 29)
(Ec. 30)

donde:

I_p: masa de insulina en plasma (pmol / kg),

I_I: masa de insulina en hígado (pmol / kg),

I: concentración de insulina en plasma (pmol / l),

S: secreción de insulina (pmol / kg / min),

V_I: volumen de distribución de insulina (l / kg) y

m_1, m_2, m_4: parámetros de variación (min^{-1}). La degradación, D, ocurre tanto en el hígado como en la periferia.

La extracción hepática de insulina, HE, se define como el flujo irreversible de insulina que deja el hígado dividido por el flujo total de insulina que sale del hígado. Esto es:

$$m_3(t) = \frac{HE(t) \cdot m_1}{1 - HE(t)} \qquad \text{(Ec. 31)}$$

De evidencia experimental se ha comprobado que el transcurso del tiempo, HE está relacionado con la secreción de insulina, $S(t)$, a partir de la siguiente ecuación:

$$HE(t) = -m_5 \cdot S(t) + m_6 \qquad HE(0) = HE_b \qquad \text{(Ec. 32)}$$

En el estado basal estacionario se tiene:

$$m_6 = m_5 \cdot S_b + HE_b \qquad \text{(Ec. 33)}$$

$$m_3(0) = \frac{HE_b \cdot m_1}{1 - HE_b} \qquad \text{(Ec. 34)}$$

$$S_b = m_3(0) \cdot I_{Ib} + m_4 \cdot I_{pb} = D_b, \qquad \text{(Ec. 35)}$$

siendo S_b y D_b la secreción y degradación basal, respectivamente.

Además, el hígado es responsable del 60% de la limpieza de insulina en estado estable, se tiene:

$$m_2 = \left(\frac{S_b}{I_{pb}} - \frac{m_4}{1 - HE_b}\right) \cdot \frac{1 - HE_b}{HE_b} \qquad \text{(Ec. 36)}$$

$$m_4 = \frac{2}{5} \cdot \frac{S_b}{I_{pb}} \cdot (1 - HE_b) \qquad \text{(Ec. 37)}$$

Al fijar el valor de HE_b a 0.6, se obtienen valores de $V_I, m_1, m_2, m_4, m_5\ y\ m_6$ en la Tabla 1.1 (Proceso: Cinética de la Insulina.

1.5.2.1 Secreción de insulina

El modelo utilizado para describir la secreción de insulina pancreática es:

$$S(t) = \gamma \cdot I_{po}(t), \qquad \text{(Ec. 38)}$$

$$\dot{I}_{po}(t) = -\gamma \cdot I_{po}(t) + S_{po}(t), \qquad con \qquad I_{po}(0) = I_{pob}, \qquad \text{(Ec. 39)}$$

$$S_{po}(t) = \begin{cases} Y(t) + K \cdot \dot{G}(t) + S_b & si\ \dot{G} > 0 \\ Y(t) + S_b & si\ \dot{G} \leq 0 \end{cases}, \qquad \text{(Ec. 40)}$$

$$\dot{Y}(t) = \begin{cases} -\alpha \cdot [Y(t) - \beta \cdot (G(t) - h)] & si\ \beta \cdot (G(t) - h) \geq -S_b \\ -\alpha \cdot Y(t) - \alpha \cdot S_b & si\ \beta \cdot (G(t) - h) < -S_b \end{cases}, con\ Y(0) = 0, \qquad \text{(Ec. 41)}$$

donde:

γ: constante que representa la tasa de transferencia entre la vena porta y el hígado (min^{-1}),

K: respuesta pancreática a la tasa de cambio de glucosa (pmol / kg por mg / dl),

α: retraso existente entre la señal de glucosa y la secreción de insulina (min^{-1}),

β: respuesta pancreática a la glucosa (pmol / kg / min por mg / dl) y

h: nivel umbral de glucosa por encima del cual las células β inician la producción de nueva insulina (mg / dl), h se establece al valor de concentración basal de glucosa G_b para garantizar el estado estacionario del sistema en condiciones basales.

Este modelo y los de (Ec. 28) - (Ec. 30) se identifican simultáneamente usando los datos de $S(t)$ e $I(t)$ con la estrategia de la función forzada. Los parámetros que permiten un buen ajuste del modelo se muestran en la Tabla 1.1 (Proceso: Secreción de Insulina) para una persona normal.

La Figura 1.5 muestra la interconexión simplificada entre los sub-sistemas de glucosa-insulina, en un paciente normal, la glucosa que ingresa al plasma se representa mediante la variable $R_a(t)$, la producción endógena de glucosa proveniente del hígado es $EGP(t)$, la glucosa que se utiliza en los tejidos es $U(t)$ y la glucosa excretada por medio de los riñones es $E(t)$, la concentración de glucosa en tejidos $G_t(t)$ regula la secreción de insulina en el páncreas $S(t)$, la misma que se distribuye en plasma $I_p(t)$ y en el hígado $I_I(t)$, la segunda controla la producción endógena de glucosa.:

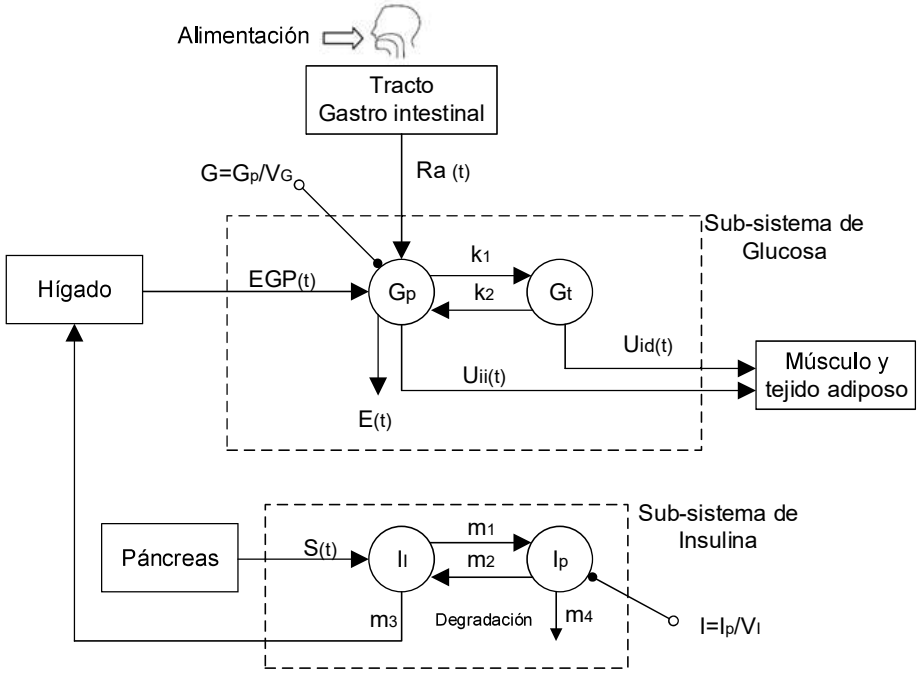

Figura 1.5. Esquema general interconexión sub-sistemas glucosa-insulina en un paciente normal.
(Fuente: Autores)

La Figura 1.6 representa a mayor detalle el modelo de glucosa – insulina de Cobelli, se presentan cada una de las variables que intervienen en el proceso y las constantes de las que dependen; así, $R_a(t)$ es resultado de un proceso que se da en el estómago y posteriormente en el intestino, $EGP(t)$ que depende de la insulina I_p y glucosa en

plasma Gp, $U(t)$ que se compone de $U_{ii}(t)$ (utilización de glucosa independiente de insulina) que es absorbido por el cerebro y $U_{id}(t)$ (utilización de glucosa dependiente de insulina) se absorbe en el resto de los tejidos y $S(t)$ que depende de la cantidad de glucosa e insulina presente en plasma.

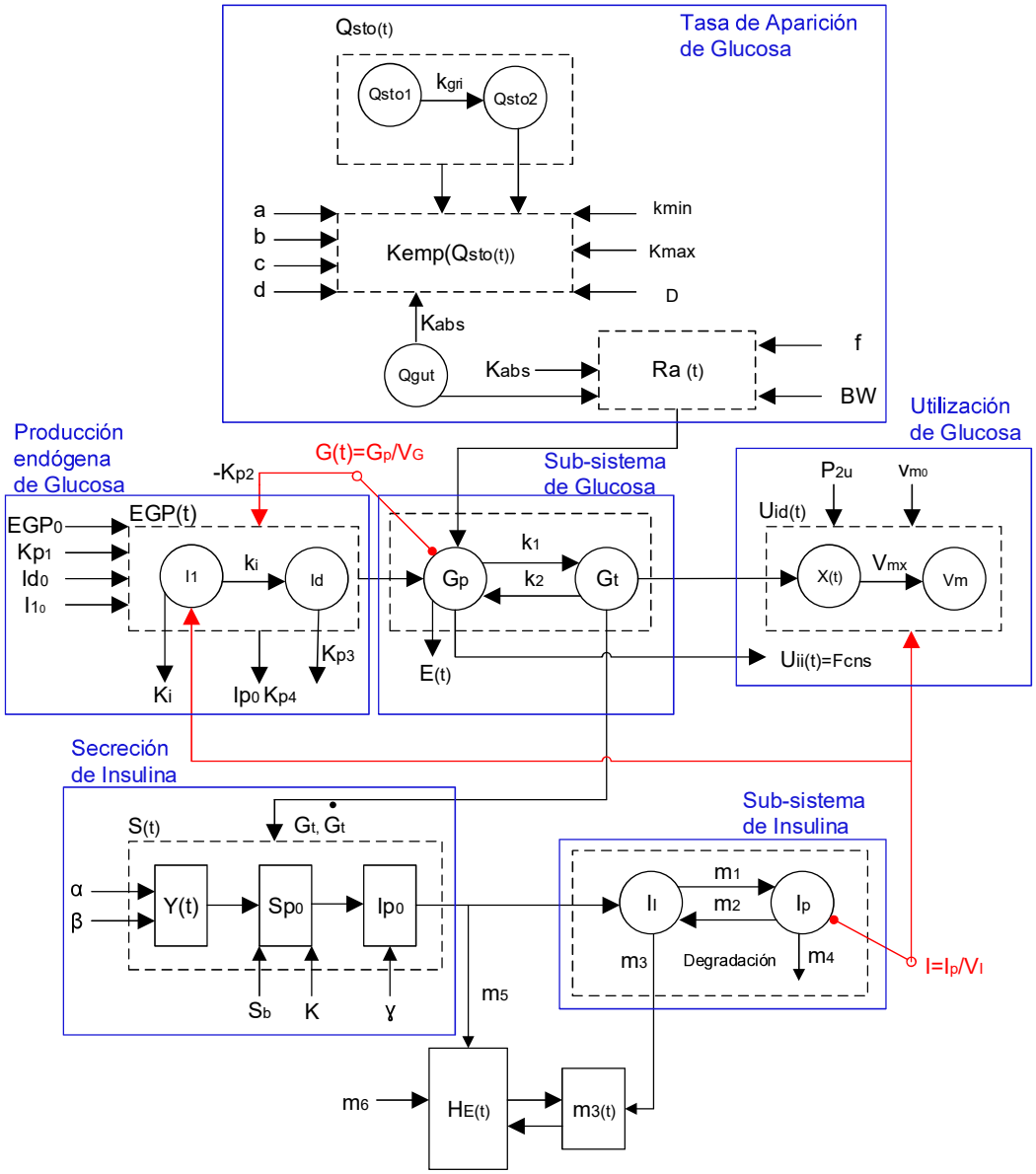

Figura 1.6. Esquema de funcionamiento del sistema de regulación glucosa - insulina en un paciente normal.
(Fuente: Autores)

1.5.3. Comida en sujeto normal

En [23] se experimenta con una persona normal a quien se dotó de una ingesta de comida, la simulación se obtuvo usando los parámetros mostrados en la Tabla 1.1

(valores sujeto normal). La Figura 1.7 muestra las concentraciones previstas de glucosa e insulina y los flujos de glucosa / insulina (línea continua) dentro de una región de confianza con desviación estándar de ± 1. El modelo también permite predecir otras señales de control sobre la producción de glucosa [20].

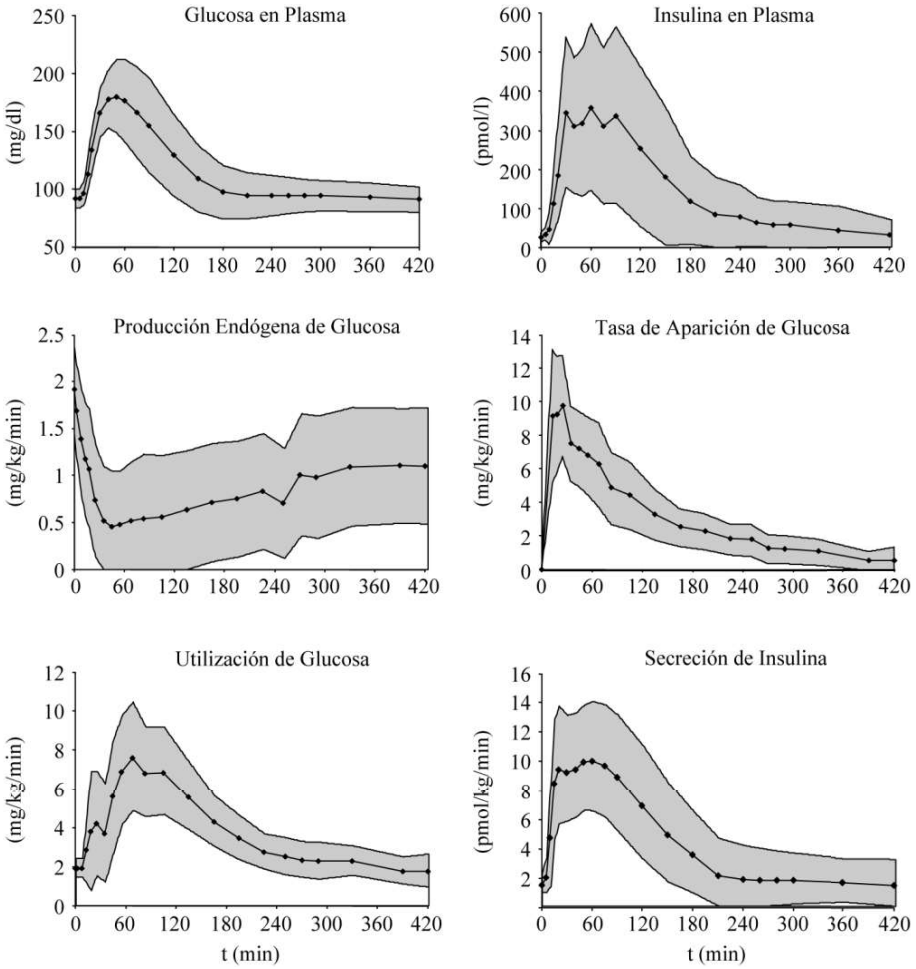

Figura 1.7. Base de datos de glucosa e insulina correspondiente a 204 sujetos normales.
(Fuente: [20], pág. 281)

Proceso	Parámetro	Valor normal	Unidad
Cinética de la glucosa	V_G	1,88000	dl/kg
	K_1	0,06500	min^{-1}
	K_2	0,07900	min^{-1}
Cinética de la insulina	V_I	0,05000	l/kg
	m_1	0,19000	min^{-1}
	m_2	0,48400	min^{-1}
	m_4	0,19400	min^{-1}
	m_5	0,03040	min kg/pmol
	m_6	0,64710	adimensional
	HE_b	0,60000	adimensional
Tasa de Aparición	k_{max}	0,05580	min^{-1}
	k_{min}	0,00800	min^{-1}
	k_{abs}	0,05700	min^{-1}
	k_{gri}	0,05580	min^{-1}
	f	0,90000	adimensional
	a	0,00013	mg^{-1}
	b	0,82000	adimensional
	c	0,00236	mg^{-1}
	d	0,01000	adimensional
Producción Endógena	kp_1	2,70000	mg/kg/min
	kp_2	0,00210	min^{-1}
	kp_3	0,00900	mg/kg/min por pmol/l
	kp_4	0,06180	mg/kg/min por pmol/kg
	kp_i	0,00790	min^{-1}
Utilización	F_{cns}	1	mg/kg/min
	V_{m0}	2,50000	mg/kg/min
	V_{mx}	0,04700	mg/kg/min por pmol/l
	K_{m0}	225,590	mg/kg
	p_{2u}	0,03310	min^{-1}
Secreción	K	2,28000	pmol/kg por (mg/dl)
	α	0,05000	min^{-1}
	β	0,11000	pmol/kg/min por (mg/dl)
	γ	0,50000	min^{-1}
Excreción renal	k_{e1}	0,00050	min^{-1}
	k_{e2}	339	mg/kg

Tabla 1.1. Constantes de Modelo Insulina – Glucosa para un paciente sano.
(Fuente: [20], pág. 284)

1.5.4. Resumen ecuaciones implementadas en el modelo de paciente sano en Matlab

Las siguientes ecuaciones han sido implementadas en Matlab:

a) Sub-sistema de Glucosa:

$$\begin{cases} \dot{G}_p(t) = EGP(t) + Ra(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 \cdot Gp(t) + k_2 \cdot G_t(t), con & G_p(0) = G_p \quad \text{(Ec. 1)} \\ \dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1 \cdot Gp(t) - k_2 \cdot G_t(t), con & G_t(0) = G_{tb} \quad \text{(Ec. 2)} \\ G(t) = \dfrac{Gp}{V_G}, con & G(0) = G_b \quad \text{(Ec. 3)} \end{cases}$$

b) Producción Endógena de glucosa

$$EGP(t) = kp_1 - kp_2 \cdot G_p(t) - kp_3 \cdot I_d(t) - kp_4 \cdot I_{po}(t), con \qquad EGP(0) = EGP_b \qquad \text{(Ec. 13)}$$

$$\begin{cases} \dot{I}_1(t) = -k_i[I_1(t) - I(t)], con \quad I_1(0) = I_b & \text{(Ec. 14)} \\ \dot{I}_d(t) = -k_i[I_d(t) - I_1(t)], con \quad I_d(0) = I_b & \text{(Ec. 15)} \end{cases}$$

c) Tasa de Aparición de Glucosa

$$\begin{cases} Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t), con & Q_{sto}(0) = 0 & \text{(Ec. 4)} \\ \dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) + D \cdot \delta(t), con & Q_{sto1}(0) = 0 & \text{(Ec. 5)} \\ \dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) + k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t), con & Q_{sto2}(0) = 0 & \text{(Ec. 6)} \\ \dot{Q}_{gut} = -k_{abs} \cdot Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t), con & Q_{gut}(0) = 0 & \text{(Ec. 7)} \\ Ra(t) = \dfrac{f \cdot K_{abs} \cdot Q_{gut}(t)}{BW}, con & Ra(0) = 0 & \text{(Ec. 8)} \end{cases}$$

$$k_{empt}(Q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \cdot \{\tanh[a(Q_{sto} - b \cdot D)] - \tanh[c(Q_{sto} - d \cdot D)] + 2\}$$

(Ec. 9)

d) Utilización de Glucosa:

$$U(t) = U_{ii}(t) + U_{id}(t) \qquad \text{(Ec. 24)}$$

$$U_{ii}(t) = F_{cns} \qquad \text{(Ec. 19)}$$

$$U_{id}(t) = \frac{V_m\big(X(t)\big) \cdot G_t(t)}{K_m\big(X(t)\big) + G_t(t)} \qquad \text{(Ec. 20)}$$

$$V_m\big(X(t)\big) = V_{m0} + V_{mx} \cdot X(t) \qquad \text{(Ec. 21)}$$

$$K_m\big(X(t)\big) = K_{m0} \qquad \text{(Ec. 22)}$$

$$\dot{X}(t) = -p_{2u} \cdot X(t) + p_{2u}[I(t) - I_b], con \qquad X(0) = 0 \qquad \text{(Ec. 23)}$$

e) Excreción Renal de Glucosa:

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1} \cdot \left[G_p(t) - k_{e2}\right] & si \;\; G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & si \;\; G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases} \qquad \text{(Ec. 18)}$$

f) Sub-sistema de Insulina:

$$\begin{cases} \dot{I}_I(t) = -\big(m_1 + m_3(t)\big) \cdot I_I(t) + m_2 I_p(t) + S(t), con & I_I(0) = I_{Ib} & \text{(Ec. 28)} \\ \dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4) \cdot I_p(t) + m_1 \cdot I_I(t), con & I_p(0) = I_{pb} & \text{(Ec. 29)} \\ I(t) = \dfrac{I_p}{V_I}, con & I(0) = I_b & \text{(Ec. 30)} \end{cases}$$

g) Sub-sistema de Insulina:

$$\begin{cases} \dot{I}_I(t) = -\big(m_1 + m_3(t)\big) \cdot I_I(t) + m_2 I_p(t), con & I_I(0) = I_{Ib} \quad \text{(Ec. 28)} \\ \dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4) \cdot I_p(t) + m_1 \cdot I_I(t) + R(t), con & I_p(0) = I_{pb} \quad \text{(Ec. 29)} \\ I(t) = \dfrac{I_p}{V_I}, con & I(0) = I_b \quad \text{(Ec. 30)} \end{cases}$$

h) Constantes en Estado Estable:

$$S_b = \frac{m_6 - HE_b}{m_5} \quad \text{(Ec. 33)}$$

$$m_3(t) = \frac{HE(t) \cdot m_1}{1 - HE(t)} \quad \text{(Ec. 31)}$$

$$I_{pb} = \frac{2}{5} \cdot \frac{S_b}{m_4} \cdot (1 - HE_b) \quad \text{(Ec. 37)}$$

$$G_{tb} = K_{m0} \frac{EGP_b - F_{cns}}{V_{m0} - EGP_b + G_{tb}} \quad \text{(Ec. 27)}$$

$$G_{pb} = \frac{k_2 \cdot G_{tb} - F_{cns} + EGP_b}{k_1} \quad \text{(Ec. 25)}$$

$$I_{pob} = \frac{k_{p1} - EGP_b - kp_2 \cdot G_{pb} - kp_3 \cdot I_b}{kp_4} \quad \text{(Ec. 16)}$$

$$a = \frac{5}{2 \cdot D \cdot (1 - b)} \quad \text{(Ec. 11)}$$

$$c = \frac{5}{2 \cdot D \cdot d} \quad \text{(Ec. 12)}$$

1.6. Simulador para un paciente con diabetes tipo 1

Un simulador de diabetes tipo 1 es muy útil para la realización de pruebas preclínicas de estrategias de control para estudios de un páncreas artificial. Los modelos de simulación a gran escala representan mejor las variaciones que existen entre diferentes personas que los ensayos con animales de tamaño pequeño y permitiría realizar pruebas más extensas sobre los límites y la robustez de los algoritmos de control. Un simulador de diabetes tipo 1 requiere que el modelo de secreción de insulina sea sustituido con un modelo de administración de insulina exógena. Varios modelos han sido propuestos para describir el transporte de insulina subcutánea [24].

El esquema general del modelo de simulación de infusión subcutánea de insulina según Cobelli- Dalla Man [25] se presente a continuación, en la Figura 1.8:

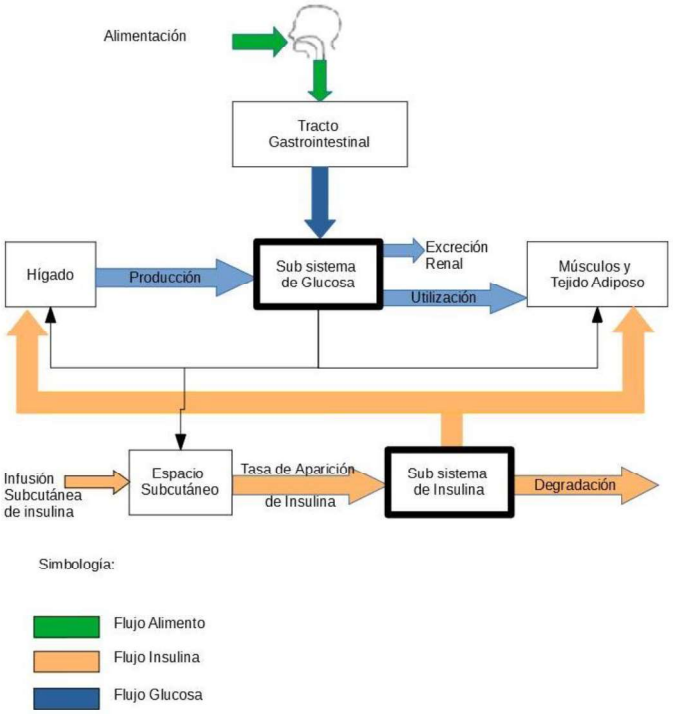

Figura 1.8. Esquema modelo de Cobelli paciente diabético.
(Fuente: Autores)

En [21] se utiliza un modelo de dos compartimentos para representar la infusión de insulina, el cual aproxima las fracciones de insulina subcutáneo no monomérica y monomérica (forma activa de la insulina) como:

$$\begin{cases} \dot{I}_{sc1}(t) = -(k_d + k_{a1}) \cdot I_{sc1}(t) + IIR(t), con \quad I_{sc1}(0) = I_{sc1\ ss}, \quad y \\ \dot{I}_{sc2}(t) = k_d \cdot I_{sc1}(t) - k_{a2} \cdot I_{sc2}(t), con \quad I_{sc2}(0) = I_{sc2\ ss}, \end{cases} \qquad \text{(Ec. 42)}$$

donde:

I_{sc1}, I_{sc2}: cantidades subcutáneas de insulina monomérica y no monomérica, respectivamente,

$IIR(t)$: tasa de infusión de insulina exógena (pmol/kg/min),

k_d: tasa constante de disociación de insulina (min^{-1}),

$k_{a1}\ y\ k_{a2}$: tasas constantes de absorción de insulina no monomérica y monomérica (min^{-1}), respectivamente.

La tasa de aparición de insulina en plasma $Ri(t)$ es:

$$Ri(t) = ka1 \cdot Isc1(t) + ka2 \cdot Isc2(t) \qquad \text{(Ec. 43)}$$

El modelo asume que las variaciones entre personas es la misma que la del estado saludable, pero existen ciertas modificaciones relevantes que deben hacerse, por

ejemplo: mayor concentración de glucosa basal, menor aclaramiento de insulina, y mayor producción de glucosa. Además de los sujetos virtuales, el simulador está equipado con un modelo que describe la detección de glucosa subcutánea. El esquema de la Figura 1.9 muestra el modelo, donde se considera la secreción de insulina del páncreas $S(t)$ cero, en su lugar el paciente se inyecta insulina $IIR(t)$, los valores basales de las constantes del modelo cambian totalmente. Los datos de las constantes se han tomado de la Tabla 1.2.

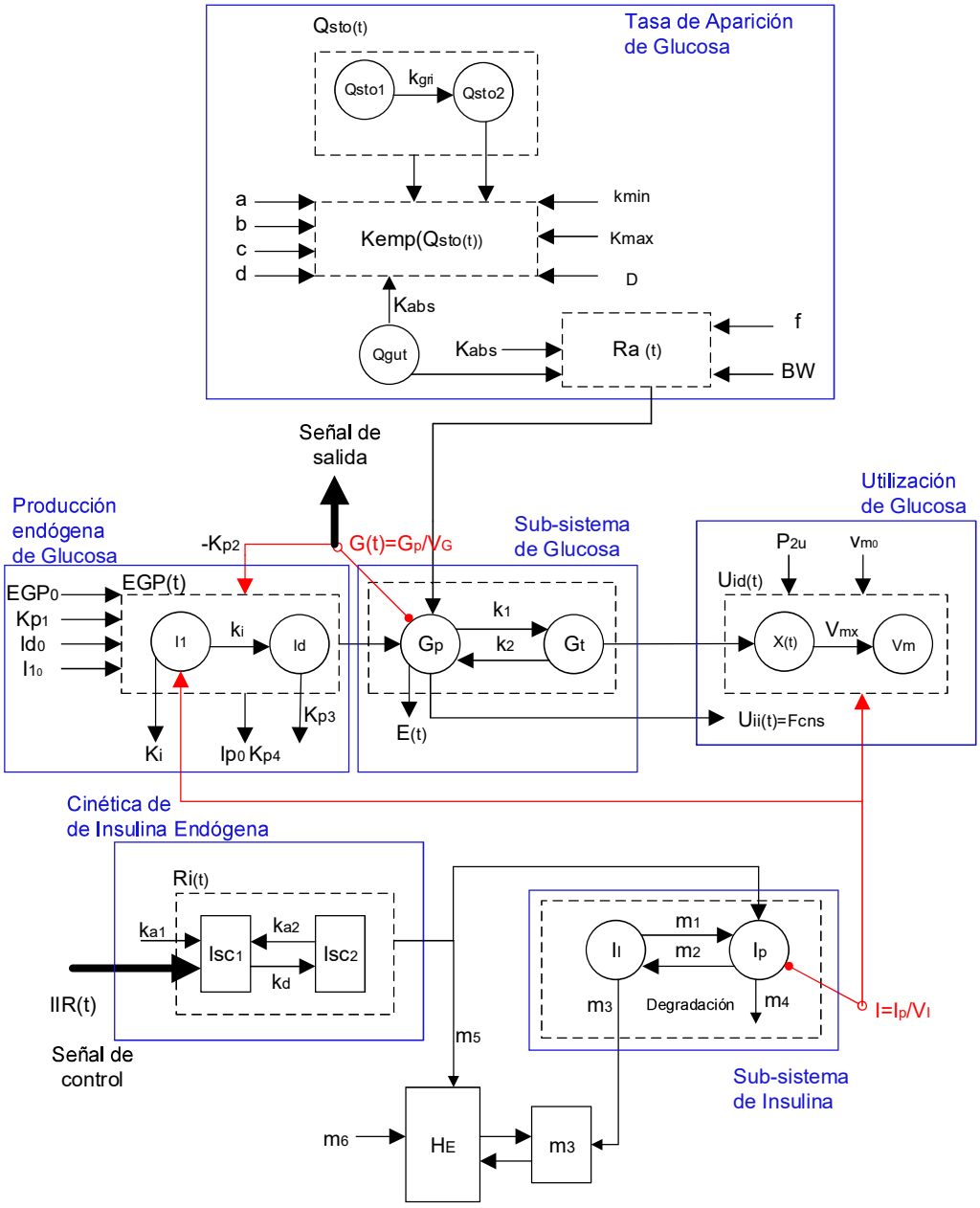

Figura 1.9. Esquema simulador infusión subcutánea de insulina Cobelli Dalla- Man.

(Fuente: Autores)

Proceso	Parámetro	Valor en diabetico tipo 1	Unidad
Cinética de la glucosa	V_G	1,74800	dl/kg
	K_1	0,05300	min^{-1}
	K_2	0,09800	min^{-1}
Cinética de la insulina	V_I	0,05900	l/kg
	m_1	0,15600	min^{-1}
	m_2	0,57900	min^{-1}
	m_4	0,23200	min^{-1}
	m_5	--	min kg/pmol
	m_6	--	adimensional
	HE_b	0,60000	adimensional
Tasa de Aparición	k_{max}	0,05580	min^{-1}
	k_{min}	0,00800	min^{-1}
	k_{abs}	0,11100	min^{-1}
	k_{gri}	0,03100	min^{-1}
	f	0,90000	adimensional
	a	0,00006	mg^{-1}
	b	0,82000	adimensional
	c	0,00023	mg^{-1}
	d	0,10000	adimensional
Producción Endógena	kp_1	2,90000	mg/kg/min
	kp_2	0,00400	min^{-1}
	kp_3	0,00800	mg/kg/min por pmol/l
	kp_4	--	mg/kg/min por pmol/kg
	kp_i	0,00600	min^{-1}
Utilización	F_{cns}	1	mg/kg/min
	V_{m0}	4,65000	mg/kg/min
	V_{mx}	0,03000	mg/kg/min por pmol/l
	K_{m0}	199,500	mg/kg
	p_{2u}	0,01500	min^{-1}
Secreción	K	1,38000	pmol/kg por (mg/dl)
	α	--	min^{-1}
	β	--	pmol/kg/min por (mg/dl)
	γ	0,50000	min^{-1}
Excreción renal	k_{e1}	0,00070	min^{-1}
	k_{e2}	269	mg/kg

Tabla 1.2. Constantes de Modelo de simulación infusión de insulina de Cobelli Dalla Man. (Fuente: [26])

1.6.1. Resumen ecuaciones implementadas en el modelo de paciente diabético tipo 1 en el FPGA

Las siguientes ecuaciones han sido implementadas en el FPGA:

a) Sub-sistema de Glucosa:

$$\begin{cases} \dot{G}_p(t) = EGP(t) + Ra(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 \cdot Gp(t) + k_2 \cdot G_t(t), con \quad G_p(0) = G_p & \text{(Ec. 1)} \\ \dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1 \cdot Gp(t) - k_2 \cdot G_t(t), con \quad G_t(0) = G_{tb} & \text{(Ec. 2)} \\ G(t) = \dfrac{Gp}{V_G}, con \quad G(0) = G_b & \text{(Ec. 3)} \end{cases}$$

b) Producción Endógena de glucosa

$$EGP(t) = kp_1 - kp_2 \cdot G_p(t) - kp_3 \cdot I_d(t) - kp_4 \cdot I_{po}(t), con \qquad EGP(0) = EGP_b \qquad \text{(Ec. 13)}$$

$$\begin{cases} \dot{I}_1(t) = -k_i[I_1(t) - I(t)], con \quad I_1(0) = I_b & \text{(Ec. 14)} \\ \dot{I}_d(t) = -k_i[I_d(t) - I_1(t)], con \quad I_d(0) = I_b & \text{(Ec. 15)} \end{cases}$$

c) Tasa de Aparición de Glucosa

$$\begin{cases} Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t), con \quad Q_{sto}(0) = 0 & \text{(Ec. 4)} \\ \dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) + D \cdot \delta(t), con \quad Q_{sto1}(0) = 0 & \text{(Ec. 5)} \\ \dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) + k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t), con \quad Q_{sto2}(0) = 0 & \text{(Ec. 6)} \\ \dot{Q}_{gut} = -k_{abs} \cdot Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t), con \quad Q_{gut}(0) = 0 & \text{(Ec. 7)} \\ Ra(t) = \dfrac{f \cdot K_{abs} \cdot Q_{gut}(t)}{BW}, con \quad Ra(0) = 0 & \text{(Ec. 8)} \end{cases}$$

$$k_{empt}(Q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \cdot \{\tanh[a(Q_{sto} - b \cdot D)] - \tanh[c(Q_{sto} - d \cdot D)] + 2\}$$

(Ec. 9)

d) Utilización de Glucosa:

$$U(t) = U_{ii}(t) + U_{id}(t) \qquad \text{(Ec. 24)}$$

$$U_{ii}(t) = F_{cns} \qquad \text{(Ec. 19)}$$

$$U_{id}(t) = \frac{V_m\big(X(t)\big) \cdot G_t(t)}{K_m\big(X(t)\big) + G_t(t)} \qquad \text{(Ec. 20)}$$

$$V_m\big(X(t)\big) = V_{m0} + V_{mx} \cdot X(t) \qquad \text{(Ec. 21)}$$

$$K_m\big(X(t)\big) = K_{m0} \qquad \text{(Ec. 22)}$$

$$\dot{X}(t) = -p_{2u} \cdot X(t) + p_{2u}[I(t) - I_b], con \qquad X(0) = 0 \qquad \text{(Ec. 23)}$$

e) Excreción Renal de Glucosa:

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1} \cdot \left[G_p(t) - k_{e2}\right] & si \;\; G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & si \;\; G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases} \qquad \text{(Ec. 18)}$$

f) Cinética de Insulina Subcutánea:

$$\begin{cases} \dot{I}_{sc1}(t) = -(k_d + k_{a1}) \cdot I_{sc1}(t) + IIR(t), con \quad I_{sc1}(0) = I_{sc1\ ss} \\ \dot{I}_{sc2}(t) = k_d \cdot I_{sc1}(t) - k_{a2} \cdot I_{sc2}(t), con \quad I_{sc2}(0) = I_{sc2\ ss} \end{cases} \quad \text{(Ec. 42)}$$

$$Ri(t) = ka1 \cdot Isc1(t) + ka2 \cdot Isc2(t) \quad \text{(Ec. 43)}$$

g) Sub-sistema de Insulina:

$$\begin{cases} \dot{I}_I(t) = -\big(m_1 + m_3(t)\big) \cdot I_I(t) + m_2 I_p(t), con & I_I(0) = I_{Ib} \quad \text{(Ec. 28)} \\ \dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4) \cdot I_p(t) + m_1 \cdot I_I(t) + Ri(t), con & I_p(0) = I_{pb} \quad \text{(Ec. 29)} \\ I(t) = \dfrac{I_p}{V_I}, con & I(0) = I_b \quad \text{(Ec. 30)} \end{cases}$$

h) Constantes en Estado Estable:

$$I_{lb} = I_{pb} \cdot \frac{m_2}{m_1 + m_3} \quad \text{(Ec. 44)}$$

$$I_{Pb} = \frac{IIR_b}{\left(m_1 + m_3 - \dfrac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_3}\right)} \quad \text{(Ec. 45)}$$

$$G_{tb} = \frac{F_{cns} - EGP_b + k_1 \cdot G_{pb}}{k_2} \quad \text{(Ec. 27)}$$

$$V_{m0} = \frac{(EGP_b - F_{cns}) \cdot (K_{m0} + G_{tb})}{G_{tb}} \quad \text{(Ec. 25)}$$

$$I_{sc1\quad ss} = \frac{IIR_b}{k_d + k_{a1}} \quad \text{(Ec. 16)}$$

$$I_{sc2\quad ss} = \frac{k_d}{k_{a2}} \cdot I_{sc1\quad ss} \quad \text{(Ec. 11)}$$

En enero de 2008, la primera versión del simulador S2008 fue aceptada por la FDA, como sustituto a los ensayos en animales para la realización de pruebas preclínicas sobre estrategias de control en estudios de páncreas artificiales. También ha sido muy utilizado por la Fundación de Investigación de Diabetes Juvenil (JDRF, por sus siglas en inglés) para probar la robustez del algoritmos de control en lazo cerrado. Recientemente, la FDA también ha aceptado la nueva versión del simulador que incluye nuevas características para describir mejor la hipoglucemia y contra regulación S2013.

Las pruebas mediante software de un algoritmo de control ayudan a probar situaciones extremas y a descartar escenarios ineficientes, pero obviamente es solo un requisito previo, no un sustituto, para ensayos clínicos en humanos.

1.7. Sistemas de control páncreas artificial

Un paciente con diabetes tipo 1 requiere de la administración de insulina previa a la comida, la cantidad se determina en base a pocas mediciones de glucosa en sangre a través de punciones diarias, este sistema en lazo cerrado rudimentario es una terapia de por vida [27].

La Figura 1.11 presenta un esquema de control comúnmente usado en ingeniería para realizar el control exógeno de los niveles de glucosa en la sangre, el cual actúa de la siguiente manera: El sensor mide el nivel de glucosa en el fluido intersticial que está relacionado con el nivel de glucosa en sangre y envía la señal al controlador; el controlador, basándose en la medida de glucosa, nivel de glucosa deseada (set point) y posiblemente información adicional (cantidad de alimento ingerido o actividad física) calcula la tasa de infusión de insulina, información que es enviada a una bomba de insulina que controla la infusión de insulina subcutánea, lo cual provoca un cambio en la concentración de glucosa en sangre.

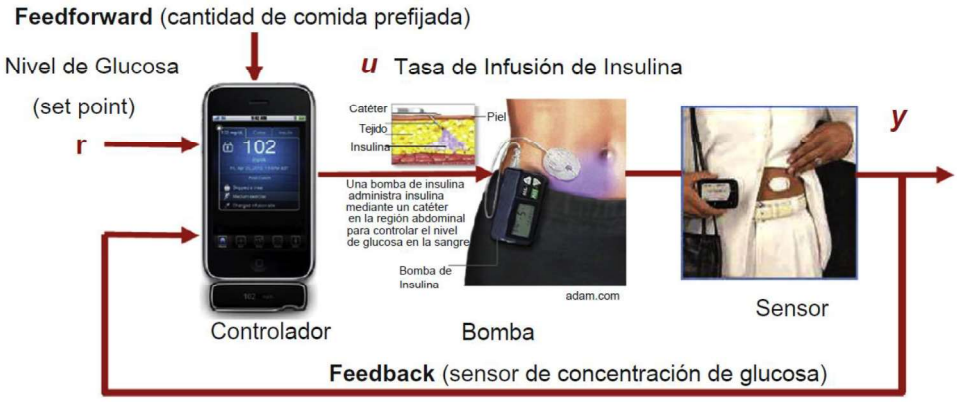

Figura 1.10. Esquema de control externo.
(Fuente: [21], pág. 14)

El sistema está sujeto a perturbaciones, la más importante es la comida, la cual puede ser aproximadamente conocida o incluso predecible, ésta información se utiliza rutinariamente en la terapia convencional de infusión de insulina para calcular los bolos de insulina previos a la comida. Otra perturbación importante es el ejercicio físico que aumenta de forma representativa la utilización de glucosa en el cuerpo y modifica crónicamente la sensibilidad a la insulina.

La dinámica del sistema que vincula la insulina sc (subcutánea) con glucosa sc es la interconexión en serie de tres sub-sistemas: la insulina sc que tiene la insulina en plasma como producto, el modelo no lineal del metabolismo insulina-glucosa que tiene glucosa en plasma como salida, y el sub-sistema de glucosa sc que tiene la glucosa sc como salida. El utilizar la insulina sc como variable de control plantea grandes desafíos

para los algoritmos de control debido al tiempo necesario para la absorción de insulina, difusión y acción, incluso con el advenimiento de una nueva forma de insulina. Además, el efecto de las comidas sobre la glucosa en plasma se caracteriza por un retraso en la absorción cuya constante de tiempo está en el orden de horas, no sólo la dinámica general del sistema es no lineal y afectada por retrasos sustanciales, sino también el control debe hacer frente a la variabilidad significativa inter e intra paciente, lo que significa que el mismo controlador no se puede aplicar a diferentes pacientes o incluso que sobre el mismo paciente puede mostrar grandes variaciones en diferentes días. Otro problema es la presencia de restricciones de entrada y salida: la variable manipulada (insulina) no es negativa, y la glucosa en plasma nunca debe exceder los límites de concentración, evitando la hipoglicemia e hiperglicemia con el fin de prevenir a largo plazo complicaciones.

1.7.1. Arquitectura del control de glucosa

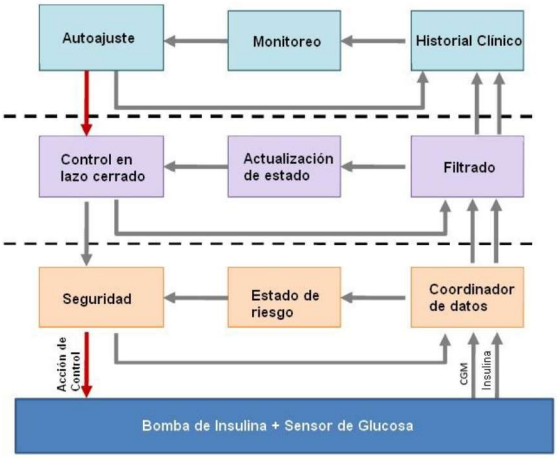

Figura 1.11. Arquitectura páncreas artificial.
(Fuente: [7], pág. 7095)

Un documento reciente ha propuesto una arquitectura para sistemas artificiales de páncreas como la mostrada en la Figura 1.11, la cual contiene 3 capas [19], las capas se diferencian por la escala de tiempo de sus operaciones.

En la parte inferior se encuentra la capa más rápida, está formada por los siguientes módulos: seguridad, estado de riesgo y coordinación de datos; se encarga de los requerimientos de seguridad, los posibles algoritmos incluyen: el apagado de la bomba, insulina a bordo y los cortes. Inmediatamente arriba, está la capa de control de lazo cerrado que funciona en tiempo real, está formado por los módulos de: control en lazo cerrado, actualización de estado y filtrado; es responsable de la administración de insulina según los últimos datos de CGM (Mediciones Continuas de Glucosa), previo a

la información de niveles de insulina y comida. Las técnicas típicas de control son: Control Feedforward, PID y control predictivo basado en modelo (MPC).

La capa superior se encarga de la puesta a punto del sistema, se compone por los módulos de: autoajuste, monitoreo e historial clínico; se encarga del ajuste (sintonización) de parámetros del controlador utilizando parámetros clínicos y datos históricos, los métodos incluyen varias estrategias individuales de calibración y un análisis del estilo de vida del paciente, junto con la supervisión en una escala de tiempo diaria o más larga.

Se incluyen tres funcionalidades principales en cada capa: control, estimación y gestión de datos, el flujo de decisiones es de arriba hacia abajo y el flujo de información desde abajo hacia arriba. Cada capa procesa la información disponible (mediciones experimentales y datos del paciente) para tomar decisiones y transmitirlas a una capa inferior. Si es necesario, los comandos de una capa superior pueden anularse por razones de seguridad.

2. METODOLOGÍA

Se ha implementado el modelo de Cobelli-Dalla Man en un FPGA de acuerdo a la siguiente metodología:

1. Se realizó la investigación previa mediante la recopilación de información y un análisis de la situación actual del tema en cuestión, que ha sido detallado en capítulos anteriores.

2. Se desarrolló un estudio del modelo matemático de un sistema glucosa - insulina en un paciente normal, y se implementó el mismo en MATLAB. Se profundiza en la comprensión del modelo y la solución de las ecuaciones diferenciales se realiza utilizando el método de Runge Kutta, el cual sirve para obtener una solución numérica al problema del valor inicial; probablemente es uno de los procedimientos más difundidos y exactos, que no requiere del cálculo de derivadas superiores como las series de Taylor. La validación de datos se realiza tomando como datos base las publicaciones del autor del modelo.

3. Se desarrolló un estudio del modelo matemático de un sistema glucosa insulina en un paciente con Diabetes tipo 1 (DT1), y se implementó el mismo en MATLAB. La solución de las ecuaciones diferenciales se realiza utilizando el método de Runge Kutta y la validación de datos se realiza en base a las publicaciones del autor del modelo.

4. Se trabajó en el diseño secuencial (diagramas de Markov), que se presenta en cada subsistema de la Sección 1, y el diseño de algoritmos para el FPGA sobre el modelo de glucosa-insulina para un paciente con DT1, finalizando con la implementación de algoritmo en el FPGA.

5. Se diseñó un controlador PID discreto para el modelo insulina–glucosa en Matlab desde el cual controla el modelo del paciente con DT1 programado también en Matlab, los resultados se comparan con los obtenidos por el autor del modelo en una publicación en la que diseña un controlador para paciente con DT1.

6. Se aplica el controlador PID discreto (implementado en Matlab) en el modelo insulina–glucosa desde el cual controla el modelo del paciente con DT1 programado en el FPGA y se implementó la interfaz gráfica, los resultados se comparan con los obtenidos por el autor del modelo con control.

2.1. Simulación de modelo de regulación de glucosa – insulina de Cobelli en Matlab

Para la comprensión del modelo y validación de datos, se ha simulado un paciente normal con referencia al trabajo de Cobelli en [23]. Posteriormente, se implementó el modelo de un paciente con DT1 (Diabetes tipo 1) propuesto también por Cobelli en [25] que se caracteriza por ser un modelo para infusión manual de insulina. Finalmente el modelo de un paciente con DT1 con infusión automática (con un sistema de control) de insulina [14]. A continuación, en la Figura 2.1 se detalla la estructura general usada para la implementación de los diferentes modelos en Matlab:

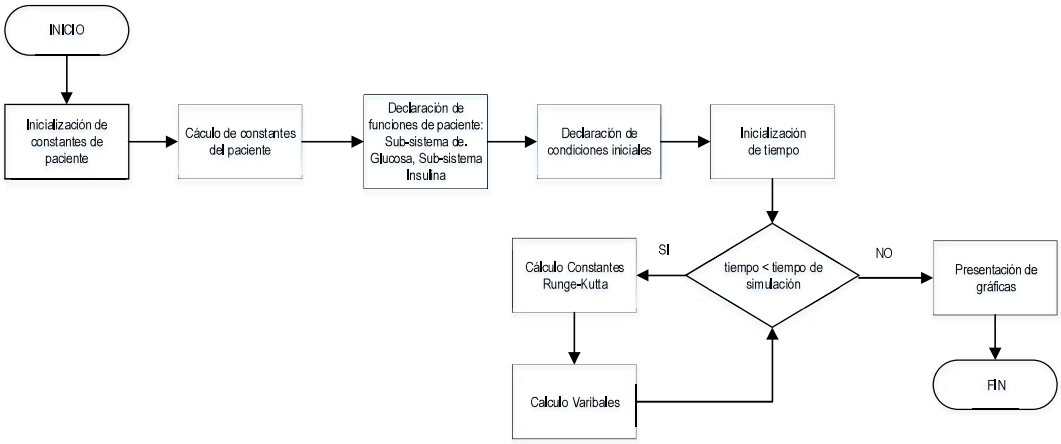

Figura 2.1. Diagrama de flujo simulación sistema de regulación glucosa – insulina.
(Fuente: Autores)

2.1.1. Resolución de Ecuaciones Diferenciales por el método de Runge-Kutta

El esquema de Runge-Kutta es un conjunto de métodos iterativos para la aproximación de soluciones en la resolución de ecuaciones diferenciales y sistemas de ecuaciones diferenciales de primer orden. Se utiliza este método debido a que requiere de menor cantidad de derivadas y ofrece mayor exactitud en la solución que el de Taylor o Euler. El esquema más usado es el de cuarto orden, probablemente es uno de los procedimientos más difundidos, y a la vez, más exactos para obtener soluciones aproximadas del problema: $y' = f(t, y)$ con $y(t_0) = y_0$. Del método de Runge Kutta de cuarto orden existen infinitas versiones, la versión empleada para la resolución se presenta a continuación:

$$dy_t = F(t, y_t)dt,$$
$$y(t_{n+1}) = y(t_n) + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)\ ,$$
$$k_1 = hF(t_n, y_n)\ ,$$
$$k_2 = hF\left(t_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_1\right),$$
$$k_3 = hF\left(t_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_2\right),$$
$$k_4 = hF(t_n + h, y_n + hk_3),$$

donde: $dy_t = F(t, y_t)dt$ es la ecuación diferencial general de primer orden, h es el tiempo de muestreo para el cálculo de las aproximaciones. El algoritmo empleado se presenta en la Figura 2.2:

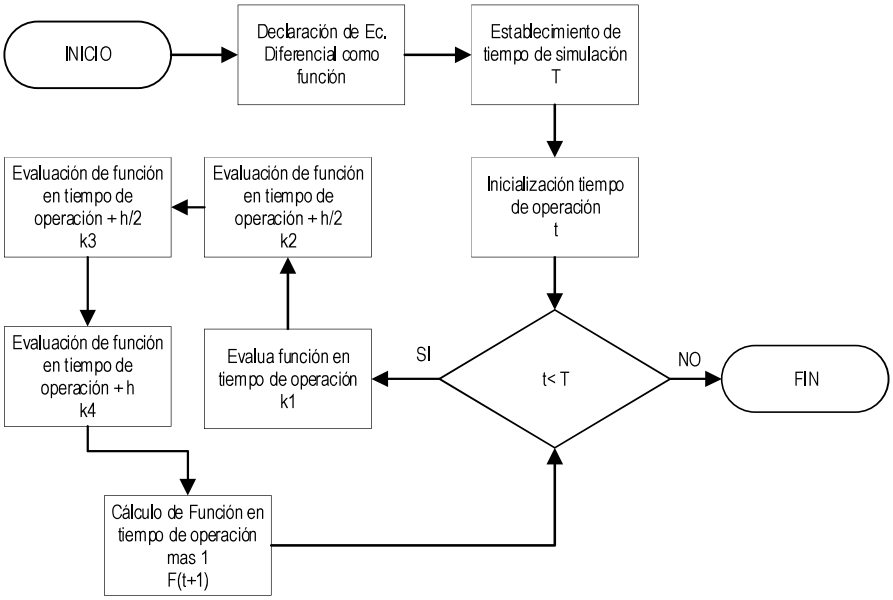

Figura 2.2. Diagrama de flujo método de Runge-Kutta.
(Fuente: Autores)

Para ejemplificar el procedimiento se ha tomado como referencia la (Ec. 4) que simula la ingesta de comida en el modelo de regulación glucosa- insulina.

$dQ_{sto1} = -kgri \cdot Q_{sto1} + D \cdot \delta,$ con $\quad Q_{sto1}(1) = 0,$

Para t =1:

$$k_1 = h(-kgri \cdot 0 + D \cdot 1),$$
$$k_2 = h(-kgri \cdot \frac{1}{2}hk_1 + D \cdot 1),$$
$$k_3 = h(-kgri \cdot \frac{1}{2}hk_2 + D \cdot 1),$$
$$k_4 = h(-kgri \cdot hk_3 + D \cdot 1),$$

$$Q_{sto1}(1+1) = Q_{sto1}(1) + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)\,,$$

Para t=2

$$k_1 = h(-kgri \cdot Q_{sto1}(2) + D \cdot 1),$$

$$k_2 = h(-kgri \cdot (Q_{sto1}(2) + \frac{1}{2}hk_1) + D \cdot 1),$$

$$k_3 = h(-kgri \cdot (Q_{sto1}(2) + \frac{1}{2}hk_2) + D \cdot 1),$$

$$k_4 = h(-kgri \cdot (Q_{sto1}(2) + hk_3) + D \cdot 1),$$

$$Q_{sto1}(2+1) = Q_{sto1}(2) + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)\,,$$

El proceso se repite iterativamente hasta que se completa el tiempo de simulación.

2.1.2. Implementación del Sistema de Insulina-Glucosa en un paciente normal en Matlab

El modelo Insulina-Glucosa para un paciente normal de la Sección 1.5.4, se implementa en un script de Matlab según el diagrama de la Figura 2.2 y se obtiene la respuesta del paciente ante una ingesta de alimento presentada en la Figura 2.3. Las constantes del modelo han sido tomadas de la Tabla 1.1 y las constantes en estado basal calculadas de acuerdo al modelo descrito.

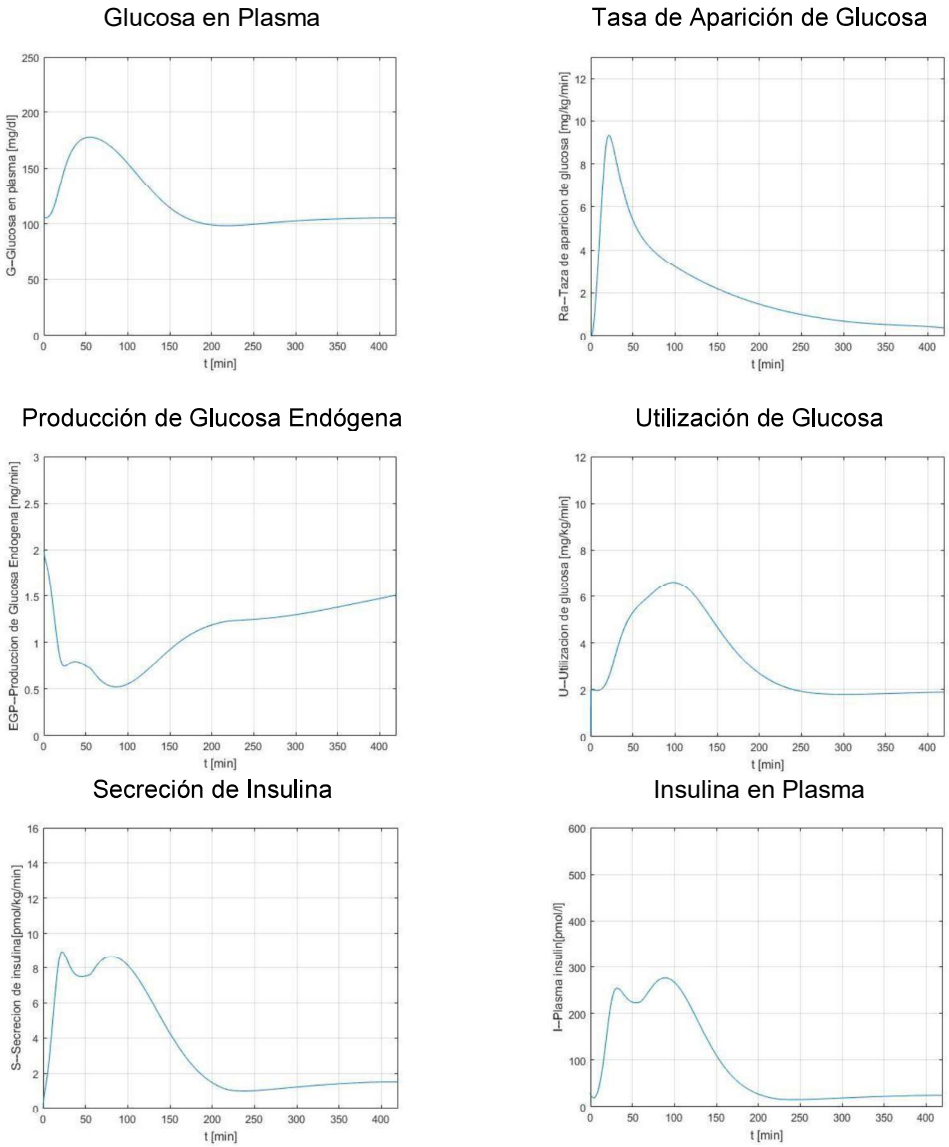

Figura 2.3. Respuesta modelo de simulación paciente sano en Matlab.
(Fuente: Autores)

Para la comparación con el trabajo referencial [23], se ha simulado el sistema para el paciente durante un intervalo de 420 minutos después de la ingesta de alimento, con un periodo de 3/32 minutos lo que garantiza que no existan perdidas de información, además debido a que el modelo implementado en Matlab posteriormente se utilizó como base para el desarrollo del simulador en el FPGA, se escogió el valor del periodo de manera que facilite las operaciones en el FPGA, esto es: al operar h/6, el resultado es un múltiplo de 2 por lo que el algoritmo de la división se reduciría a utilizar un registro de desplazamiento, como se mostrara más adelante.

La Figura 2.4 muestra una comparación entre los resultados obtenidos en la simulación de Matlab con las presentadas en [23], estos se ajustan a los rangos y las

formas validadas por los autores del modelo. Esto permite verificar el correcto funcionamiento del método de resolución implementando en nuestro trabajo.

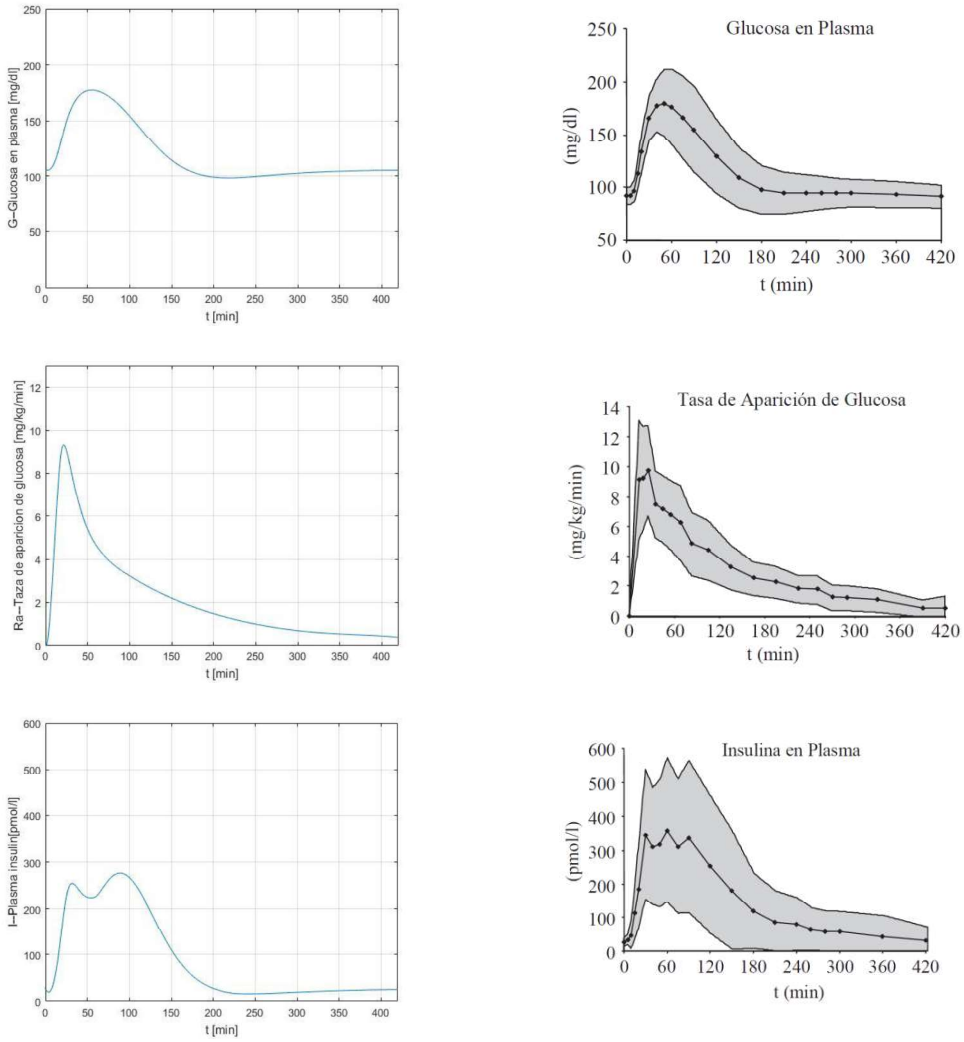

Figura 2.4. Comparación de resultados obtenidos en la simulación de Matlab (figuras lado izquierdo) con los del autor para un paciente sano [23] (figuras lado derecho). (Fuente: Autores)

2.1.3. Implementación del modelo de Insulina - Glucosa para un paciente con DT1 en Matlab.

Se podría creer que el paciente normal se diferencia del paciente DT1, únicamente porque cambia el modelo del páncreas, o que bastaría con retirar el módulo de páncreas del paciente normal para convertirlo en un simulador de paciente diabético; pero en el estudio de los diferentes modelos [25], el hecho de que las células beta del páncreas dejen de producir insulina, afectan al resto de variables biológicas, por lo que el modelo de un paciente normal es distinto al modelo de un paciente DT1 que se

inyecta insulina, y es distinto a un paciente DT1 que utiliza una bomba de infusión automática.

Debido a la dificultad para validar datos experimentalmente en una persona real, nuestro trabajo se basa en los datos validados por el autor de dicho modelo y es el mismo que será implementado en el FPGA. El desarrollo del código sigue la misma estructura general que ya se ha expuesto inicialmente, y el método de resolución es el mismo que ya se ha validado.

El modelo de un paciente con DT1 con tratamiento manual y con un tratamiento mediante una bomba de infusión automática, también es diferente. El modelo implementado se detalló en la Sección 1.6.

La Figura 2.5 presenta los resultados para un paciente con DT1 sin tratamiento; en nuestro modelo equivale a que una persona con DT1 no se inyecte insulina es decir $IIR(t) = 0$. Se observa que la concentración de glucosa en sangre a pesar de no tener un páncreas completamente funcional disminuye con el tiempo, pero para llegar al nivel máximo admisible sin daños se tarda aproximadamente 10 horas mientras que un paciente normal lo hace en 2 horas. Por otra parte, se puede comprender esta disminución en la glucosa porque existen otros sub-sistemas como el generado por el hígado que administra insulina al cuerpo de manera residual.

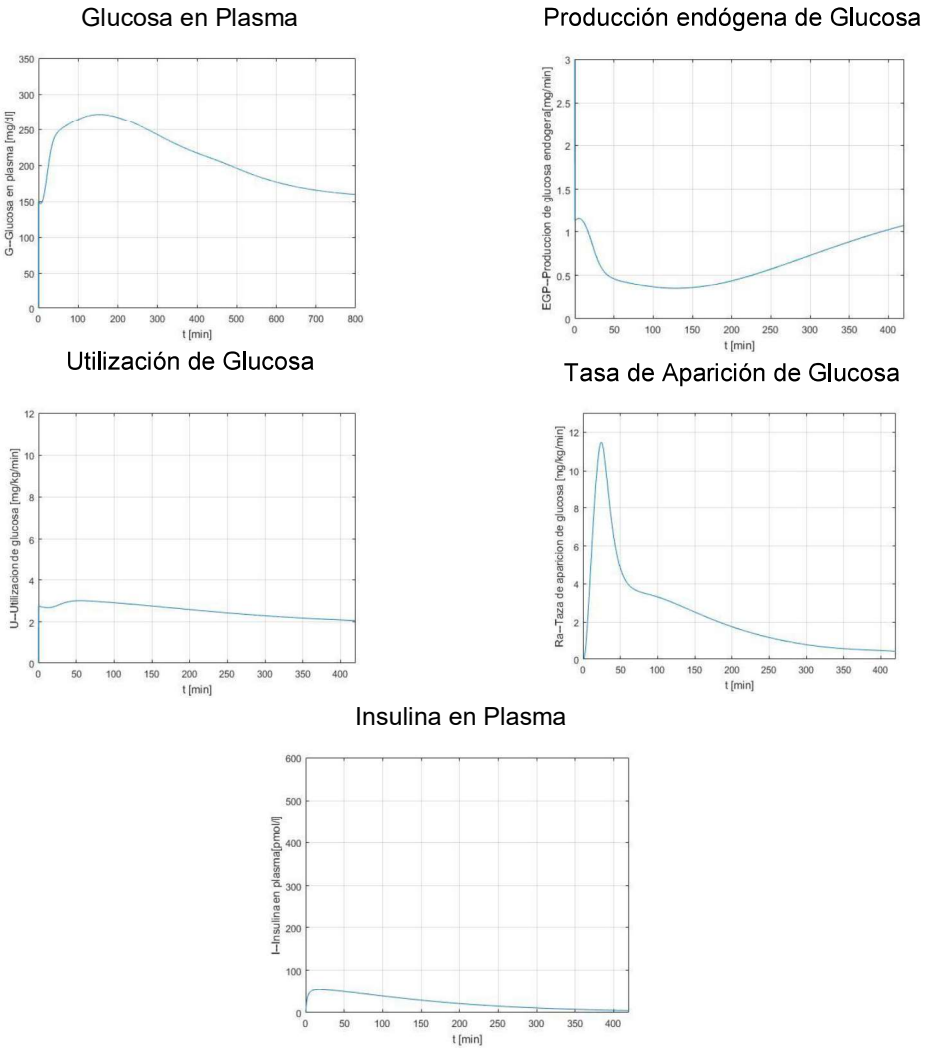

Figura 2.5. Respuesta modelo de simulación paciente con DT1 sin control de insulina en Matlab.
(Fuente: Autores)

Por efectos del desbalance químico producido por falta de insulina el resto de variables del sistema se ven alteradas, y el comportamiento del sistema se muestra en la Figura 2.7. La validación de las gráficas obtenidas se las hace con los datos obtenidos en [28] donde se recopila y compara el comportamiento de pacientes DT1 y pacientes normales, la comparación se observa en la Figura 2.7.

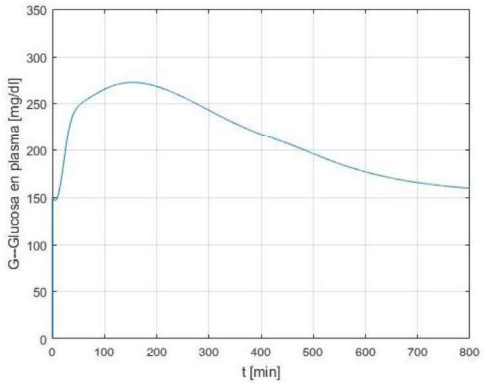

Figura 2.6 Concentración de glucosa en paciente DT1 sin acción de insulina en
(Fuente: Autores)

La simulación del modelo se ajusta a los datos muestreados de pacientes con DT1, validando la implementación del modelo. Pero este modelo no se ajusta correctamente al modelo de un paciente con DT1 para infusión de insulina de manera automática por lo que se requiere también probar el modelo de un paciente con DT1 con infusión automática, esto es considerando un sistema de control.

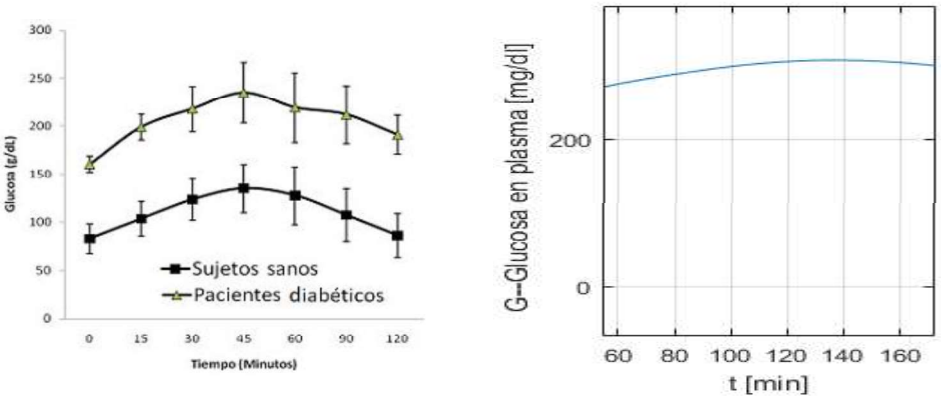

Figura 2.7. Comparación nivel de glucosa en plasma: paciente DT1 sin tratamiento según [28] (izquierda) y el obtenido en simulación (derecha).
(Fuente: [28])

2.1.4. Implementación del modelo Insulina-Glucosa de un paciente con DT1 con infusión automática de insulina en Matlab

Una vez que se ha validado el modelo de un paciente con DT1 sin tratamiento con las estadísticas disponibles, es necesario hacer pruebas del modelo de insulina glucosa controlado a implementarse en el FPGA, éste modelo realizado en Matlab servirá como referencia para las pruebas del modelo en el FPGA.

La implementación en Matlab tiene la misma estructura que el mostrado en la Sección 1.6, cambiando el modelo de infusión de insulina subcutáneo, las constantes que se

relacionan con este modelo, y considerando los parámetros empleados para un paciente normal Tabla 1.1 ya que la infusión automática deberá reemplazar al modelo de secreción para un paciente sano.

Para las simulaciones se ha elegido un set point de 90 mg/dl, una ingesta de 71000 mg al igual que todas las simulaciones anteriores, las constantes empleadas son las de un paciente sano.

En la Figura 2.8 se muestra la variable controlada (Concentración de Glucosa en el Plasma $G(t)$) y la acción de control (tasa de infusión de insulina $IIR(t)$) en conjunto con el set point (Nivel de glucosa deseada).

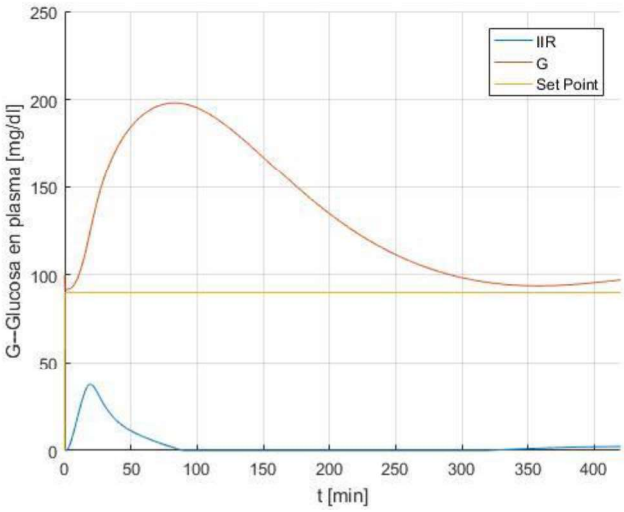

Figura 2.8. Respuesta ante un sistema controlado: Referencia (amarillo), variable controlada (rojo) y acción de control (azul).
(Fuente: Autores)

En la siguiente grafica se muestra las gráficas de un paciente sano con las gráficas de un paciente con DT1 que tiene tratamiento mediante infusión automática de insulina.

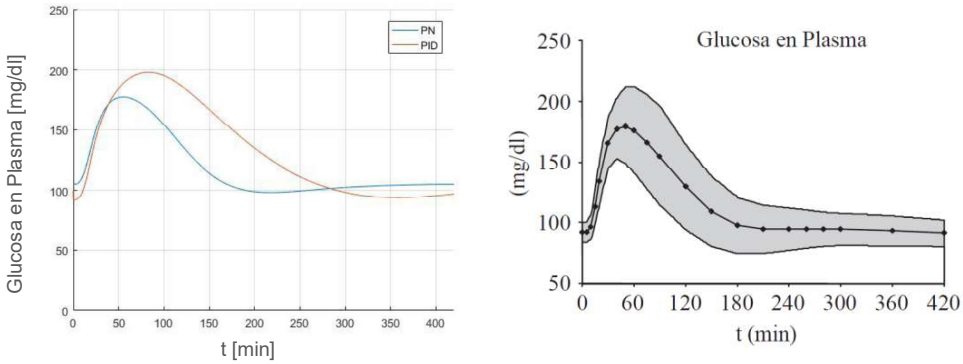

Figura 2.9. Comparación respuesta (Concentración de glucosa en plasma) del sistema controlado con PID y un paciente sano.
(Fuente: Autores)

En la Figura 2.9 la curva PN muestra la concentración de glucosa en un paciente sano y la curva PID representa la concentración de glucosa en un paciente a quien se suministra insulina controlada por PID. La respuesta no es tan rápida como la de un paciente normal bajo las mismas condiciones, se debe considerar también que la sintonización del PID no es óptima ya que los parámetros del PID han sido calibradas de forma empírica.

Con las pruebas realizadas, en software y validado el comportamiento de los distintos modelos se procederá al Diseño Digital del modelo de insulina – glucosa en el FPGA.

Adicional a las pruebas del comportamiento, se ha medido el tiempo empleado por Matlab para hallar la solución de las ecuaciones, en un periodo de simulación que corresponde a una simulación de una comida durante 24 horas con un controlador automático PID se requirió 7,52 segundos; este resultado, nos permitirá comparar el desempeño con el del FPGA.

2.2. Simulación del modelo insulina-glucosa para un paciente con DT1 en un FPGA

En la Sección 1 se realizó la simulación del modelo insulina-glucosa para el caso de un paciente normal y un paciente con DT1, el objetivo fue validar los resultados obtenidos con el método de Runge-Kutta, con los obtenidos por el autor del modelo, lo que se ha conseguido satisfactoriamente.

En este apartado se describe el proceso de implementación del modelo insulina-glucosa de un paciente con DT1 en un FPGA (plataforma de simulación), el objetivo es que el FPGA sirva como plataforma de prueba para diferentes sistemas de control, en nuestro caso un controlador PID desde Matlab, el esquema de control se describió en la Sección 1.7.

2.2.1. Consideraciones de diseño de hardware

Para la implementación del modelo en el FPGA, se decidió usar como lenguaje de programación VHDL, con la finalidad de ahorrar al máximo los recursos de la plataforma. Inicialmente se diseñó el modelo para una plataforma Spartan-3E CX3S500E, para lo cual se utilizó como herramienta de desarrollo el IDE ISE 14.7, y al ser esta una versión antigua, se requirió instalarla sobre Windows 7, para evitar errores por compatibilidad, ya que dicho software no tiene soporte para versiones recientes de Windows.

El criterio de diseño inicial, fue que el FPGA resuelva lo más rápido posible las simulaciones, lo cual implica tener operadores dedicados para la resolución de las

ecuaciones, los recursos de la Spartan no son suficientes, ya que dispone de 20 multiplicadores, que representa el 15% de los multiplicadores necesarios para el diseño, debido a esto, se solicitó al Laboratorio de Electrónica de Alta Frecuencia de la Facultad de Ingeniería Eléctrica y Electrónica de la Escuela Politécnica Nacional facilitar la plataforma de desarrollo Virtex-5 pro XC5VLX110T, ya que es una plataforma con mayores recursos que la Spartan 3E. Pero es una plataforma que no dispone de soporte en la actualidad, por ello se utilizó el software ISE 10.3 para el desarrollo, mismo que ha sido instalado en Windows XP. En la actualidad la empresa XILINX fabricante de los FPGAS mencionados, dispone de la Spartan 7 y de Virtex 7 que presentan notable mejoría en los recursos que disponen respecto a las empleadas en este proyecto.

Se presentan en la Tabla 2.1, donde se exponen las características de los FPGAs usados durante el desarrollo del proyecto:

FPGA	XC5VLX110T	XC3S500E
Arreglos(filas y columnas)	160 x 54	46 X 34
Slices	17280	4656
RAM distribuida máxima (Kb)	1120	73
DSP48E SLICES	64	--
MULTIPLICADORES	--	20
BLOQUES DE RAM MAXIMA (Kb)	5328	--
Entradas salidas máximas	680	232
Reloj (Mhz)	100	50

Tabla 2.1. Características del FPGA utilizado.

El FPGA de la familia Virtex no dispone de multiplicadores dedicados como en la Spartan, pero los DSP48E pueden ser estructurados como multiplicadores que serían 64.

2.2.2. Diseño digital hardware, diseño en el FPGA

El sistema de simulación de paciente, fue desarrollado en base a un diseño digital secuencial, con máquinas de estados finitos para el control de los diferentes procesos, y elementos de memoria para almacenar constantes y resultados del simulador. La Figura 2.10 muestra desde una perspectiva general los módulos principales que componen el sistema.

El simulador del paciente trabaja con 32 bits con codificación de punto fijo, 1 bit de signo, 15 bits enteros y 16 bits para la parte decimal, con un número entero máximo de 32768 y un error decimal de $1{,}5258 \times 10^{-5}$, se estimó estos valores, en función de las 4 cifras decimales con las que se representan las constantes.

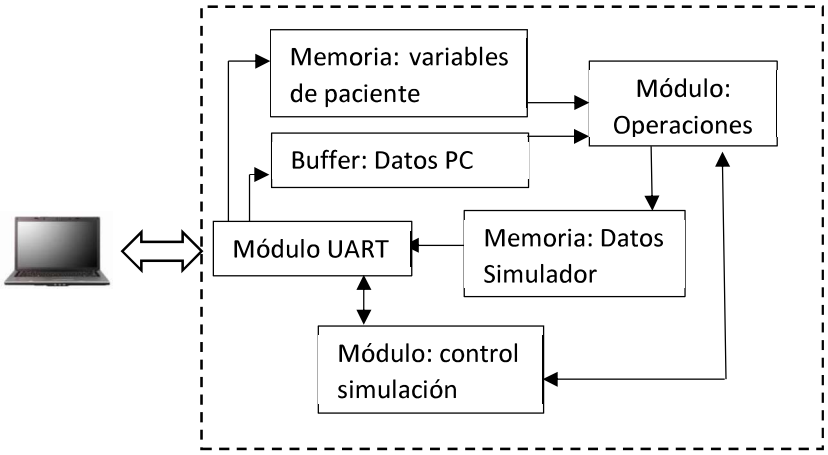

Figura 2.10. Diagrama de bloques del simulador del FPGA.
(Fuente: Autores)

En los siguientes apartados, se describirá de forma funcional los bloques y los elementos de los cuales están compuestos cada uno.

2.2.3. Comunicación. Módulo de UART

Este permite la comunicación entre el ordenador, interfaz de Matlab, y el simulador implementado en el FPGA. Fue diseñado para permitir comunicaciones Full-Duplex, con detección de paridad que se puede configurar como par o impar, y establecer el número de bits a enviar y recibir como una función de la frecuencia del reloj usada por el FPGA, en tiempo de compilación.

Debido a las limitaciones de MATLAB, la trama tiene una carga útil máxima de 8 bits, en una comunicación simplex sin detección de paridad, transmitiendo a 19200 Baudios por segundo, para una frecuencia de reloj de 100 MHz. La Figura 2.11 muestra el diagrama de bloques del módulo de comunicación.

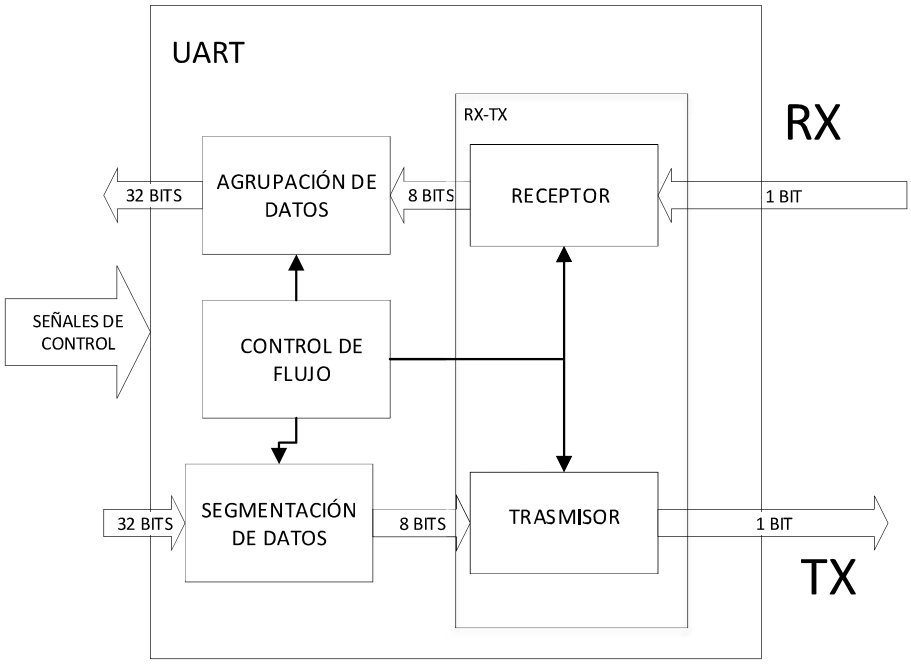

Figura 2.11. Diagrama de bloques módulo de comunicación entre Matlab y FPGA.
(Fuente: Autores)

El módulo se compone de varios sub-módulos:

1. Tx-Rx: se compone de dos entidades independientes, la entidad de recepción que se activa cada vez que se detectan datos en el puerto, y los almacena en una memoria FIFO hasta que activa una bandera cuando ha finalizado la recepción; la entidad de transmisión empieza a operar cuando se activa la bandera de inicio de transmisión, se almacenan los datos a transmitir en una memoria FIFO, por otra parte, la bandera de fin de transmisión se activa cuando memoria FIFO se ha vaciado. Este módulo adicionalmente trabaja con su propio reloj que es el encargado de generar el sincronismo entre el reloj del FPGA y el reloj para la comunicación.
2. Segmentación de datos: las palabras de 32 bits son divididas en cuatro elementos de 8 bits y son enviadas, ya que Matlab solo puede enviar o recibir 8 bits de datos.
3. Agrupación de dato: posteriormente la recepción se hace mediante una memoria FIFO, que almacena 4 datos de 8 bits y reconstruye una palabra de 32 bits.
4. Control de flujo: se encarga de controlar las comunicaciones en los sub-módulos que ya se han expuesto, activando o desactivando las banderas, y manteniendo el sincronismo entre ellas.

2.2.4. Módulo de Control de Simulación

Este módulo se encarga del control general del simulador de paciente, permanece en estado de espera hasta que se detecta la bandera de recepción activada, luego pasa al estado de recepción, donde las constantes del paciente son almacenadas en memoria, cuando se han almacenado todos parámetros de paciente en la memoria de constantes y la palabra de fin de trama ha sido detectada se activa la bandera de fin recepción, seguido se pasa al estado de operaciones, hasta recibir la señal que indica que el proceso ha terminado, que es generada por el módulo de operaciones. En la Figura 2.12 se muestran 3 estados, espera, recepción, operaciones. En cada estado se activa el módulo correspondiente al estado, que permite a cada módulo funcionar, estos procesos se dan de forma secuencial.

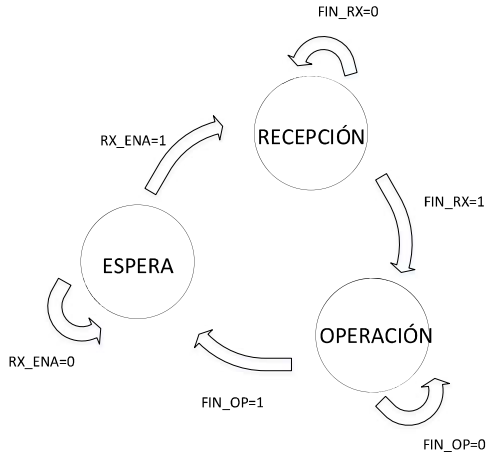

Figura 2.12. Estados de operaciones.
(Fuente: Autores)

2.2.5. Memoria: Variables de paciente

La Figura 2.13 presenta el esquema de organización de las constantes del paciente en el FPGA, la memoria se activa cuando el módulo de control de simulación envía la señal de activación en el estado de espera, y se almacena en una memoria tipo latch, que garantiza la disponibilidad de las constantes del paciente en cualquier instante, lo que se traduce en reducción de tiempo para el procesamiento. Los datos son almacenados a medida que son enviados por el módulo de recepción.

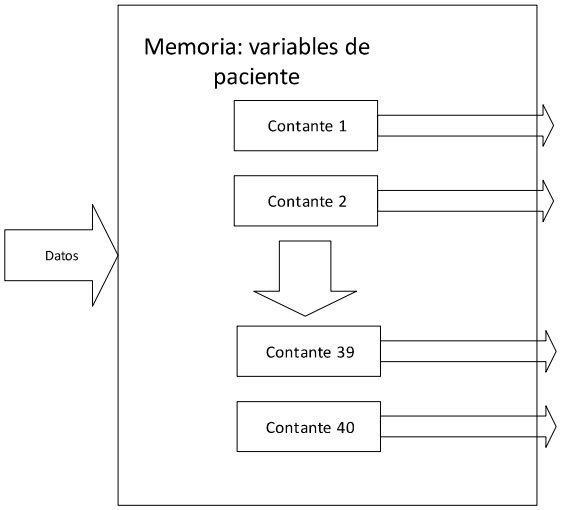

Figura 2.13. Memoria: Variables de paciente.
(Fuente: Autores)

2.2.6. Memoria: Datos de simulador

La Figura 2.14 presenta el esquema de organización de las variables de cálculo del simulador en el FPGA, este elemento al igual que el anterior, es sintetizado como un latch que se encarga de almacenar información calculada por el módulo de operación, hasta que sea trasmitida, por completo mediante el módulo UART al ordenador.

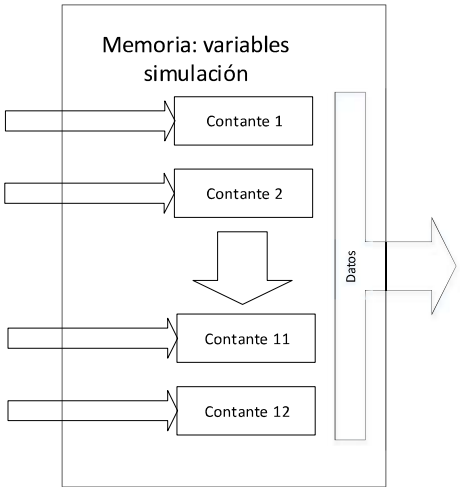

Figura 2.14. Memoria: Datos de simulador.
(Fuente: Autores)

2.2.7. Buffer: Datos PC

Este buffer se encarda de almacenar los datos, enviados por el ordenador, para que sean procesados por el módulo de operación, los datos enviados son los generados por el controlador, tiene la misma estructura que la memoria de datos del paciente.

2.2.8. Módulo de operaciones

Este es el módulo más complejo e importante del simulador, se compone de varios sub-módulos, como indica la Figura 2.15.

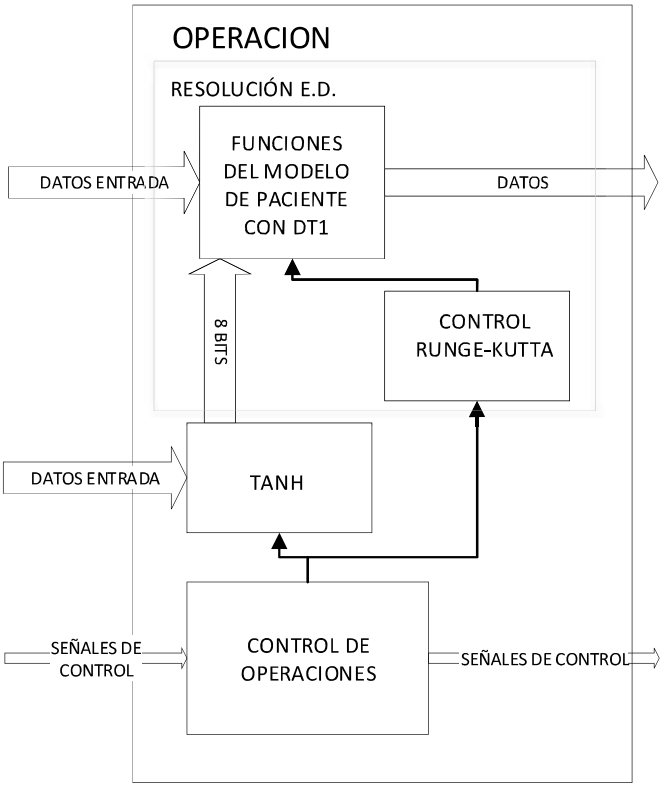

Figura 2.15. Diagrama de bloques módulo de operaciones.
(Fuente: Autores)

El control general del simulador habilita el funcionamiento de esta entidad, donde se procesan las ecuaciones diferenciales lineales, mediante el método de RUNGE-KUTTA, se almacena la información en Memoria: Datos Simulador y posteriormente es enviada al Matlab para presentarse en el HMI. El control de las diferentes operaciones se realiza a través del sub-módulo control de operaciones.

2.2.8.1 Sub-módulo Control de Operaciones

Este módulo fue implementado como una máquina de 4 estados como muestra la Figura 2.16, permanece en estado de espera hasta que el módulo de control general del sistema activa la operación, luego se calcula la tangente hiperbólica, que ha sido calculada con una aproximación lineal [29], este proceso es controlado por un contador que envía una señal cuando ha llegado al final y sigue al estado siguiente en el cual se resuelven las ecuaciones diferenciales, este proceso se controla con un

contador adicional ya que por optimización de recursos, la multiplicación no puede ser implementada de manera combinacional, y se la implementó de forma secuencial para operar de forma repetitiva. Al finalizar el cálculo se activa una bandera que indica que el proceso ha terminado, pasando al siguiente estado, estado de transmisión, en donde los datos almacenados son enviados haciendo uso de un multiplexor, cuando se han enviado todos los datos continua al estado de recepción. Cuando la PC ha procesado los datos mediante algún controlador envía los datos con una palabra que indica que la recepción ha terminado y continua con el proceso al estado de tangente hiperbólica, y se repite el proceso hasta que la palabra recibida sea la de fin de proceso de Runge-Kutta.

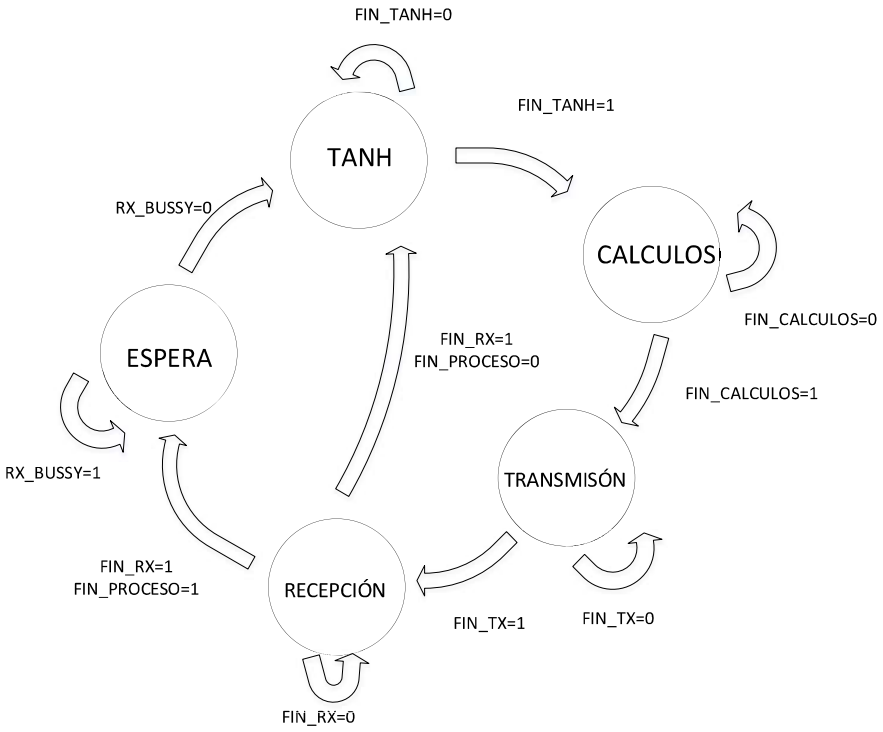

Figura 2.16. Diagrama de flujo control de operaciones.
(Fuente: Autores)

2.2.8.2 Sub-módulo Tangente hiperbólica

Esta entidad ha representado gran complejidad para ser implementada en el FPGA, ya que los elementos que componen un Arreglo Lógico Programable, son operadores básicos (sumas, restas y registros de desplazamiento para números binarios). Se usó una aproximación discreta para la implementación. Es importante recalcar que ISE 10.3 posee una herramienta de configuración mediante asistente para la generación

de una entidad que calcule la tangente hiperbólica, pero la aproximación usada por "IPcore generator" limita el rango de los valores a la entrada, por lo que no se pudo usar esta herramienta. En su defecto, se usó la siguiente aproximación:

$$tanh\,(x) = \frac{e^{x} - e^{-x}}{e^{x} + e^{-x}} \qquad \text{(Ec. 46)}$$

$$tanh\,(x) = \frac{e^{x} - e^{-x} + e^{-x} - e^{-x}}{e^{x} + e^{-x}}$$

$$tanh\,(x) = 1 - \frac{2e^{-x}}{e^{x} + e^{-x}}$$

$$tanh\,(x) = 1 - \frac{2}{e^{2x} + 1} \qquad \text{(Ec. 47)}$$

El operar matemáticamente la tangente hiperbólica con un solo término exponencial representa una reducción significativa de recursos en el FPGA, pero la implementación de e^{x} sigue siendo una tarea de gran complejidad, para su cálculo se realiza utilizando un cambio a base 2 para que pueda ser operado por el FPGA, obteniendo la siguiente aproximación según [29]:

$$e^{x} \cong 2^{1.44x} \qquad \text{(Ec. 48)}$$

Se utiliza además la aproximación: $1.44 \cong 1.5$, que presenta la ventaja de ser el número más un desplazamiento a la derecha. Finalmente, la implementación de la tangente hiperbólica se realiza a través de la aproximación:

$$tanh\,(x) \cong 1 - \frac{2}{2^{2\cdot 1.5\cdot x} + 1} \qquad \text{(Ec. 49)}$$

El diagrama de bloques del módulo que se encarga de resolver la tangente hiperbólica se presenta en la Figura 2.17, la cual se resuelve mediante sumadores, restadores, registros de desplazamiento y un divisor.

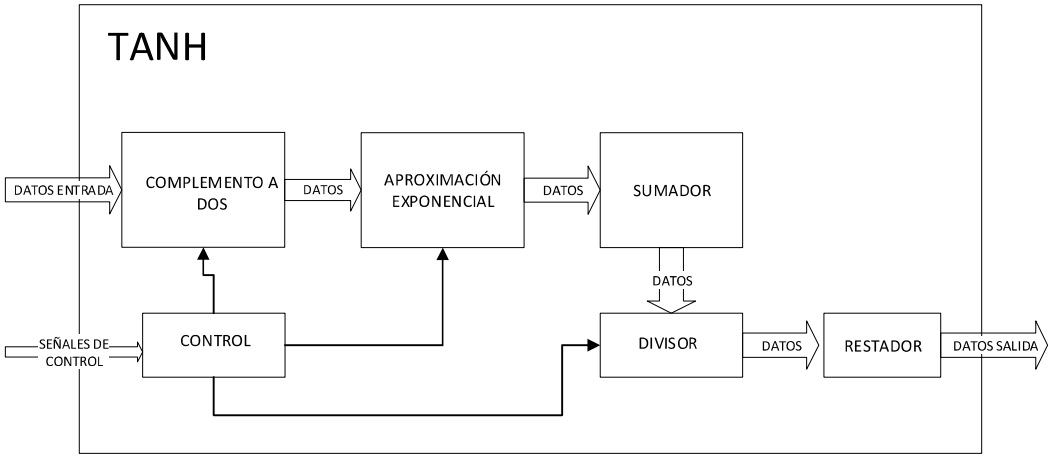

Figura 2.17. Diagrama de bloques resolución tangente hiperbólica.
(Fuente: Autores)

2.2.8.3 Sub-módulo Resolución de Ecuaciones diferenciales

Este sub-módulo se implementó a través de dos entidades:

2.2.8.3.1 Funciones de modelo de paciente DT1:

Se implementa una entidad por cada ecuación diferencial, el algoritmo implementado en software representa a cada ecuación diferencial por una función, tal como muestra la Figura 2.18.

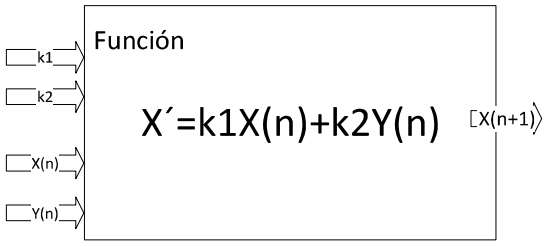

Figura 2.18. Esquema entidad de una ecuación diferencial.
(Fuente: Autores)

La solución para el siguiente intervalo de tiempo se calcula en 1 ciclo de reloj de manera simultánea para las 4 constantes y para todas las ecuaciones; es decir en cada ciclo se obtiene la solución de todas las ecuaciones del sistema para el siguiente intervalo de tiempo.

Este módulo es el que más recursos emplea en el FPGA, ya que por cada ecuación diferencial existen por lo menos 2 multiplicadores, y se debe resolver para cada constante, por lo que para una ecuación se requieren 8 multiplicadores, por 10

ecuaciones las ecuaciones diferenciales, se requiere 80 multiplicadores. El FPGA usado simplemente puede generar hasta 64 multiplicadores dedicados, por lo que el FPGA debe compilar multiplicadores, y en el compilador no puede abastecer este requerimiento, y se implementó un conjunto de 4 ecuaciones diferenciales con un esquema de operación secuencial, manteniendo el mismo esquema anterior y haciendo uso de los recursos de manera iterativa, es decir calculando una constante por ciclo de reloj.

Por otra parte, como se mencionó en las simulaciones en software, el incremento de tiempo es un múltiplo de 2^n lo que permite reemplazar el uso de multiplicadores por registros de desplazamiento, optimizando una vez más el uso de los multiplicadores.

2.2.8.3.2 Control Runge-Kutta

Esta entidad se encarga del control para la operación del método de resolución de las ecuaciones, como se mencionó en el apartado anterior, el número de multiplicadores necesarios para la resolución no es abastecido por los recursos del FPGA se resolvió las ecuaciones diferenciales del modelo gástrico mediante un circuito secuencial, en vez de uno combinacional, por lo que para resolver estas ecuaciones se requiere un generador de sincronismo para calcular las constante del modelo y finalmente obtener el valor siguiente.

Para la solución de mediante este método alternativo se requiere 4 ciclos de reloj para la obtención de valor siguiente, introduciendo un retraso en los cálculos.

2.2.9. Resultados de compilación

Con el detalle de cada una de las entidades, se presentan los resultados de compilación obtenidos en la Figura 2.19, donde se puede distinguir, que el número de multiplicadores usados es 64. Se usó como base para la compilación los elementos DSP48Es: 3% de elementos de memoria en forma de Flip-Flops o latches, 92% de dispositivos lógicos en forma de Look up tables, 1% en memoria como registros, y 1% de las entras y salidas.

Como se puede observar, existe bastante holgura en los elementos de almacenamiento, sin embargo, los elementos lógicos necesarios para la implementación de operaciones aritméticas han sido optimizados por el IDE en la etapa de compilación, imposibilitando el agregar cualquier otro tipo de operación al modelo, en la implementación física del FPGA se observa que el uso de los recursos para operaciones lógicas es del 97%.

El uso de un microprocesador no tiene las mismas prestaciones que un FPGA, esto debido a que por lo general un microprocesador posee una ALU, mientras que en el FPGA por cada slice se puede implementar una ALU; además las operaciones en el microprocesador son realizadas de manera secuencial, mientras que en el FPGA los operaciones se dan de manera simultánea con cada ciclo de reloj.

Device Utilization Summary			
Slice Logic Utilization	**Used**	**Available**	**Utilization**
Number of Slice Registers	2,494	69,120	3%
Number used as Flip Flops	1,700		
Number used as Latches	794		
Number of Slice LUTs	64,052	69,120	92%
Number used as logic	63,634	69,120	92%
Number using O6 output only	44,857		
Number using O5 output only	1,054		
Number using O5 and O6	17,723		
Number used as Memory	256	17,920	1%
Number used as Shift Register	256		
Number using O6 output only	256		
Number used as exclusive route-thru	162		
Number of route-thrus	1,865	138,240	1%
Number using O6 output only	1,028		
Number using O5 output only	837		
Slice Logic Distribution			
Number of occupied Slices	16,771	17,280	97%
Number of LUT Flip Flop pairs used	64,212		
Number with an unused Flip Flop	61,718	64,212	96%
Number with an unused LUT	160	64,212	1%
Number of fully used LUT-FF pairs	2,334	64,212	3%
Number of unique control sets	116		
Number of slice register sites lost to control set restrictions	262	69,120	1%
IO Utilization			
Number of bonded IOBs			
Number of bonded	5	640	1%
Specific Feature Utilization			
Number of BUFG/BUFGCTRLs	16	32	50%
Number used as BUFGs	16		
Number of DSP48Es	64	64	100%

Figura 2.19. Resumen de la utilización de recursos del FPGA.
(Fuente: Autores)

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Resultados

3.1.1. Interfaz Gráfica Matlab

La interfaz entre Matlab y el FPGA tiene la pantalla principal mostrada en la Figura 3.1, la cual permite establecer, la referencia del nivel de glucosa en la sangre, que según la Asociación Americana de Diabetes toma valores en el rango: 80 - 130 mg/dl, y para pacientes normales el rango está entre 64 y 107 mg/dl (según valores referenciales de exámenes de laboratorio). Además en Matlab se ha programado un control PID discreto con la aproximación de Euler, la sintonización de los parámetros se la realizó de manera empírica..

La pantalla principal contiene los siguientes datos:

1. Set Point: se establece el nivel de glucosa de referencia en mg/kg,
2. Ingesta: que representa la glucosa en la comida del paciente en mg,
3. Estado: indica el estado del simulador, puede estar en espera, cuando realiza cálculos; fin cuando los ha terminado y Error com cuando hay un problema en la comunicación serial,
4. Gráficos: al elegir esta opción se despliegan las gráficas de los cálculos,
5. Parámetros propios del paciente: se presenta una ventana con los parámetros por defecto para un paciente con DT1 con infusión de insulina automática,
6. Parámetros PID: se establece las constantes para el controlador,
7. Comunicación: se configura el puerto serial,
8. Calcular: inicia el proceso de resolución,
9. Reset: reinicia las variables para volver a calcular.

Figura 3.1. Pantalla principal interfaz hombre-máquina.
(Fuente: Autores)

El usuario puede cambiar parámetros del paciente en la siguiente pantalla, se han predeterminado los parámetros referenciales para un paciente promedio según [23], estos parámetros se podrán sustituir para casos particulares.

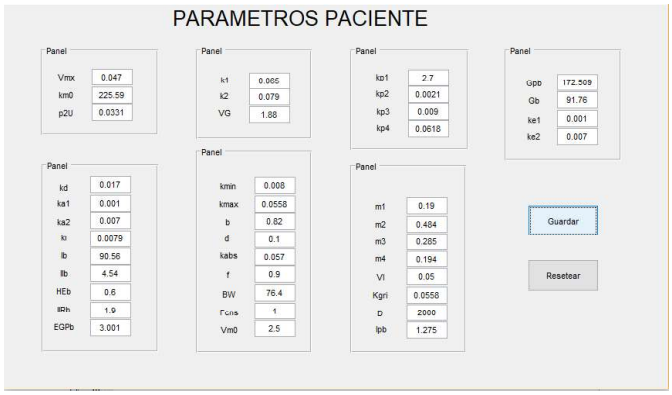

Figura 3.2. Lista de parámetros configurables del paciente.
(Fuente: Autores)

En el ítem de comunicación serial el usuario deberá elegir el puerto para la comunicación entre el ordenador y el FPGA.

Figura 3.3. Configuración de puerto para comunicación serial.
(Fuente: Autores)

Las gráficas mostradas en la Figura 3.4 presentan las gráficas expuestas en el paper de Cobelli [23], y se ha reemplazado la gráfica de secreción de insulina por el de taza de infusión de insulina, ya que en un paciente con DT1 no secreta insulina, es importante notar que en las gráficas además de presentar los resultados obtenidos por la simulación en hardware, también se presentan los resultados por la simulación en software.

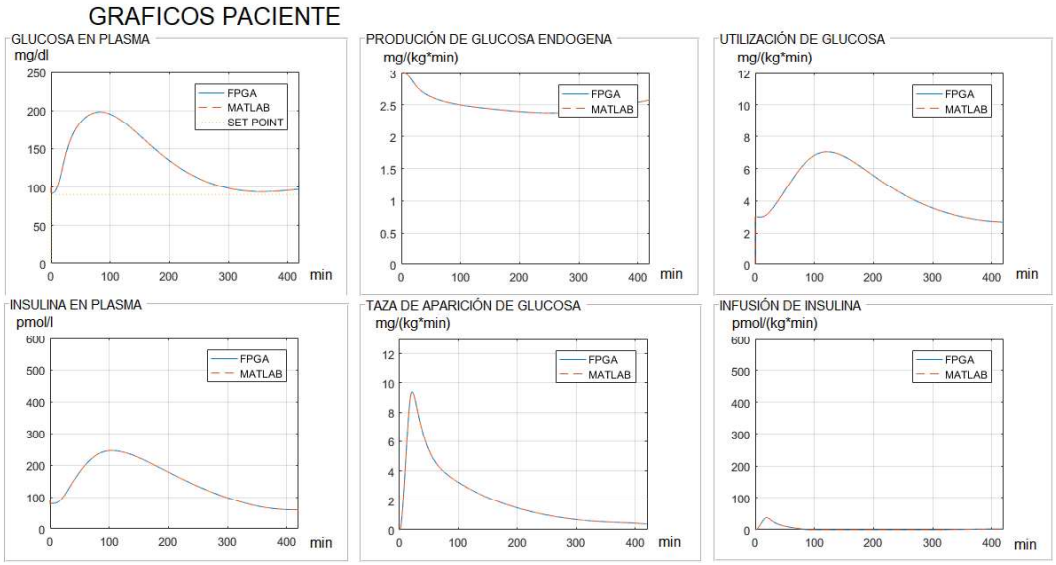

Figura 3.4. Resultados obtenidos en la simulación del modelo de Cobelli implementado en el FPGA con control PID.
(Fuente: Autores)

Al comparar los resultados expuestos de las simulaciones con los de un paciente normal, las gráficas difieren, ya que el tiempo en que se estabiliza el sistema simulado en este trabajo es aproximadamente 300 min es decir 5 horas, mientras que un paciente sano, se tarda 2 horas. Sin embargo en [1], Cobelli presenta un sistema de control para un paciente con DT1 utilizando un modelo glucosa – insulina mejorado llamado UVA/PADOVA, cuyos resultados se muestran en la Figura 3.5, las curvas obtenidas con el control PID sobre el modelo descrito en [23] se ajustan a las simulaciones presentadas con el modelo mejorado. Se evidencia que para pacientes con DT1 el tiempo de estabilización esta entre 4 a 9 horas, lo cual valida el trabajo realizado en Matlab y en el FPGA.

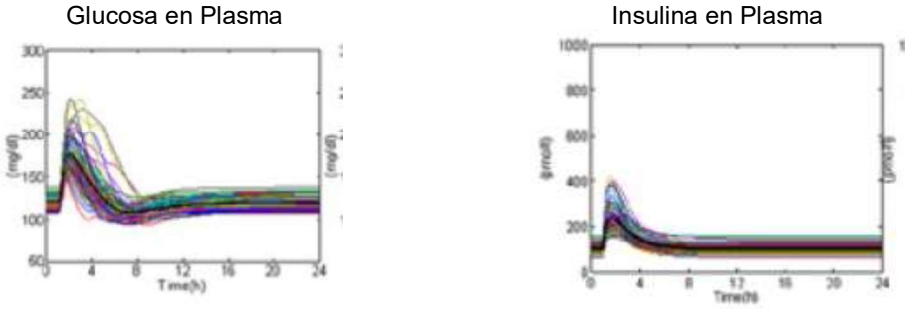

Figura 3.5 Resultados obtenidos para control de glucosa en pacientes con DT1[ii]
(Fuente: [1], pág. 32)

[ii] No ha sido posible conseguir mejor calidad de imagen; sin embargo, el lector puede verificar en la fuente.

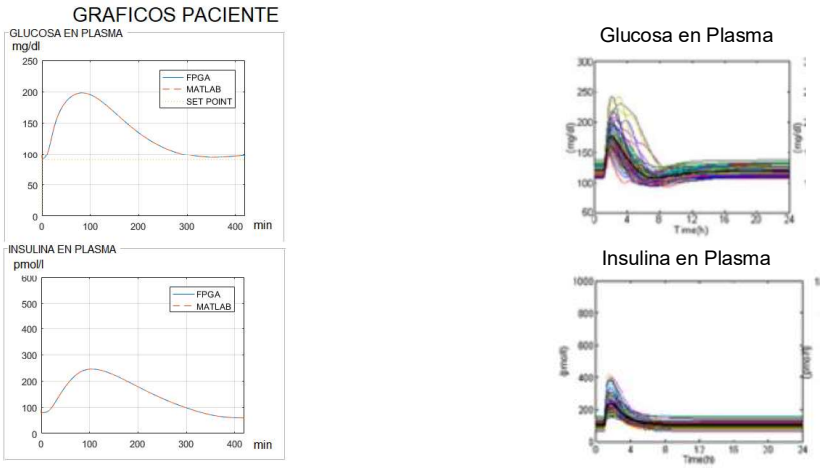

Figura 3.6. Comparación entre resultados obtenidos en el modelo del FPGA (izquierda) y los obtenidos por el autor del modelo (derecha).
(Fuente: Autores)

Se puede apreciar en la Figura 3.6 que el controlador empleado cumple de manera limitada con los criterios médicos requeridos, ya que las constantes fueron configuradas para una ingesta constante, y la cantidad de comida ingerida difiere a lo largo del día, cambiando los niveles de glucosa provocan estados de hiperglucemia e hipoglucemia, lo que representa un riesgo para el paciente en caso de ser usado en vivo; es importante notar que para el sistema se ha introducido solamente una perturbación, es decir es un paciente que solo ha desayunado, al igual que el trabajo con el que se ha comparado.

3.2. Discusión

Los resultados obtenidos a lo largo del trabajo realizado, han concordado con los resultados obtenidos por el resto de autores que han servido como referencia [23], [26] [25], [1], [14], [7], [24]. Es importante recalcar que los sistemas biológicos a diferencia de sistemas mecánicos, sistemas electrónicos, o sistemas mecatrónicos, son sistemas complejos ya que las variables biológicas están relacionadas casi todas entre sí.

Por eso al realizar una comparación entre un paciente sano, con un paciente con DT1, el modelo del primero difiere completamente del segundo, por eso no se puede simplemente retirar el modelo encargado de representar la secreción de insulina por el páncreas para obtener el modelo de un paciente con DT1, cuando se retira dicho modelo las variables del sistema cambian y se debe agregar un modelo adicional para la infusión de insulina y las variables biológicas también se ven afectas.

El modelo se forma de varios procesos, a pesar de ser un modelo complejo logra representar bastante bien el comportamiento real en un ser humano; sin embargo, el

modelo tiene varias limitaciones entre las que podemos señalar: no considera las variaciones en los parámetros que existe en el cuerpo humano durante el día, tampoco considera la variación de parámetros entre diferentes individuos, cabe resaltar que los parámetros con los que se trabaja corresponden a una persona promedio, lo que limita la robustez del sistema, dichas desventajas obligan a desarrollar un sistema de control que le brinde suficiente robustez y controlabilidad al modelo, en nuestro caso se ha probado un controlador PID que mostró no ser efectivo; queda abierto para trabajos futuros probar mejores sistemas de control en la plataforma desarrollada.

Se debe resaltar también que la implementación de ecuaciones no lineales, representó una gran tarea, y a pesar de las aproximaciones realizadas, debido al modelo empleado, los valores calculados tienen un error mínimo y la cantidad de ecuaciones a ser resueltas de manera discreta por el método Runge-Kutta y la representación binaria de los números implico uso excesivo de recursos, que se solvento con la optimización hecha por el compilador.

Por otra parte sin tomar en cuenta el tiempo empleado para la comunicación, el FPGA emplea 4 ciclos de reloj para resolver las ecuaciones diferenciales (método de Runge-Kutta), la resolución de la ecuación no lineal se compone de dos partes: el cálculo de la función exponencial que se realiza en un ciclo y la división que se realiza en 32 ciclos, dando como resultado un total de 37 ciclos para una corrida de simulación. Se simuló el comportamiento de insulina-glucosa en un paciente durante 24 horas; el proceso se repite 15360 veces (muestreo de 3/32 por minuto) y el FPGA utilizado dispone de un reloj de 100 Mhz, el tiempo de simulación es de alrededor de 5,68 ms en comparación con el tiempo empleado por Matlab que es de 7 s. Al utilizar un FPGA con mayor número de multiplicadores el tiempo se reduciría aún más.

4. CONCLUSIONES

- Se implementó el modelo en el FPGA, y se validó con los resultados expuestos por otros investigadores.
- La implementación de un sistema de simulación en un FPGA, puede ser una tarea realmente compleja ya que los elementos operacionales con los que cuenta el FPGA son discretos, básicamente se compone de sumadores, restadores y hasta multiplicadores; implementar operaciones continuas como tangentes hiperbólicas y divisiones resulta ser una tarea realmente engorrosa para el desarrollador; desde la perspectiva del uso de recursos, la implementación ocupa todos los recursos lógicos de la plataforma Virtex 5 (multiplicadores).
- La plataforma Virtex 5 utilizada, comparada con las disponibles actualmente en el mercado, cuenta con un gran número de recursos lógicos y de memoria distribuida; a pesar de ello, los recursos no fueron suficientes para implementar el modelo sin retardos en el proceso, la implementación en éste dispositivo no hubiera sido posible sin la optimización en la utilización de recursos hecha en el algoritmo y por el IDE.
- El principal problema encontrado en la implementación se dio en el uso de multiplicadores, y el tamaño de las palabras empleadas, ya que el sistema cuenta con un número de ecuaciones superior a 15 y por cada ecuación por lo menos 4 multiplicaciones en promedio, los multiplicadores necesarios para realizar las operaciones de manera simultánea no fueron los suficientes, por lo que se debió hacer uso iterativo de los multiplicadores disponibles, sacrificando la velocidad de cálculo.
- Con lo mencionado anteriormente se podría usar una plataforma de bajo costo como una Sparta3-E, para llevar acabo la simulación, haciendo uso iterativo de los multiplicadores que dispone esta plataforma, con lo que el tiempo de simulación sigue siendo inferior comparado con el de Matlab.
- Del estudio de los diferentes modelos disponibles, el modelo propuesto por Cobelli, estima los parámetros del paciente en promedio que mejor se ajusta realidad para pacientes europeos, como mejora al trabajo en un principio se podría estimar los parámetros para pacientes ecuatorianos o latinos.
- De las pruebas realizadas, entre el simulador en Matlab y el FPGA no existe diferencia entre los valores obtenidos por dichos modelos, a pesar de que las variables utilizadas por Matlab son de coma flotante mientras que en el FPGA para optimizar los recursos se usó variables de coma fija y escalamiento de las variables.

- El trabajo desarrollado permite realizar pruebas con diferentes sistemas de control pudiendo satisfacer así las condiciones médicas seguras para la implementación de un páncreas artificial.

BIBLIOGRAFÍA

[1] C. D. Man, F. Micheletto, D. Lv, M. Breton, B. Kovatchev y a. C. Cobelli, «The UVA/PADOVA Type 1 Diabetes Simulator,» *Journal of Diabetes Science and Technology,* vol. 8, nº 1, pp. 26-34, 2014.

[2] M. Huang, J. Li, X. Song y A. H. Guo, «Modeling Impulsive Injections Of Insulin: Towards,» *SIAM Journal on Applied Mathematics,* vol. 72, nº 5, p. 1524–1548, 2012.

[3] O. P. d. l. Salud, «Organización Panamericana de la Salud,» Organización Panamericana de la Salud, [En línea]. Available: https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_content&view=article&id=251:dia-mundial-diabetes&Itemid=360. [Último acceso: 04 07 2018].

[4] INEC, «Inforgrafias-INEC,» INEC, 2016. [En línea]. Available: http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Inforgrafias-INEC/2017/Diabetes.pdf. [Último acceso: 2018 07 04].

[5] Medtronic, «Medtronic,» Medtronic International Trading Sarl, 25 01 2019. [En línea]. Available: https://www.medtronic-diabetes.com/es/terapia-con-bomba-de-insulina. [Último acceso: 25 01 2019].

[6] D. Calupiña, A. García, O. Camacho y A. Rosales, «Non-linear PID and Dynamic SMC for the Artificial,» de *2018 IEEE Third Ecuador Technical Chapters Meeting (ETCM)*, Cuenca, Ecuador, 2018.

[7] G. D. Nicolao, L. Magni, C. D. Man y C. Cobelli, «Modeling and Control of Diabetes: Towards the Artificial Pancreas,» de *Proceedings of the 18th World Congress*, Milano (Italy), 2011.

[8] P. B. Wayne Bequette, «A Critical Assessment of Algorithms and Challenges in the Development of a Closed-Loop Artificial Pancreas,» *Diabetes Technology & Therapeutics,* vol. 7, nº 1, pp. 28-48, 2005.

[9] E. Renard, «Implantable closed-loop glucose-sensing and insulin delivery:,» *Current Opinion in Pharmacology,* vol. 2, nº 6, pp. 708-716, 2002.

[10] Martina Gallenberger, Wolfgang zu Castell, Burkhard A Hense y Christina Kuttler, «Dynamics of glucose and insulin concentration connected to the β-cell cycle: model development and analysis,» *Theoretical Biology & Medical Modelling,* nº doi:10.1186/1742-4682-9-46, p. 9:46, 2012.

[11] Athena Makroglou, Jiaxu Li y Yang Kuang, «Mathematical models and software tools for the glucose-insulin,» *Applied Numerical Mathematics,* nº 56, pp. 559-573, 2006.

[12] A. Mari, «Mathematical modeling in glucose metabolism and insulin secretion,» *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care,* vol. 5, nº 5, pp. 495-501, 2002.

[13] D. Bruttomesso, A. Farret, S. Costa, M. C. Marescotti, M. Vettore, A. Avogaro, A. Tiengo, C. D. Man, J. Place y otros, «Closed-Loop Artificial Pancreas Using Subcutaneous Glucose Sensing and Insulin Delivery and a Model Predictive Control Algorithm: Preliminary Studies in Padova and Montpellier,» *Journal of Diabetes Science and Technology,* vol. 3, nº 5, pp. 1014-1021, 2009.

[14] C. D. Man, D. Raimondo, R. A. Rizza y C. Cobelli, «GIM, Simulation Software of Meal Glucose–Insulin Model,» *Journal of Diabetes Science and Technology,* vol. 1, nº 3, pp. 323-330, 2007.

[15] Roman Hovorka, Valentina Canonico, Ludovic J Chassin, Ulrich Haueter, Massimo Massi-Benedetti, Marco Orsini Federici, Thomas R Pieber, Helga C Schaller, Lukas Schaupp, Thomas Vering y Malgorzata EWilinska, «Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes,» *Physiological Measurement,* vol. 25, p. 905–920, 2004.

[16] Malgorzata E. Wilinska, Ludovic J. Chassin, Helga C. Schaller, Lukas Schaupp, Thomas R. Pieber y Roman Hovorka, «Insulin Kinetics in Type-1 Diabetes: Continuous and Bolus Delivery of Rapid Acting Insulin,» *IEEE Transactions On Biomedical Engineering,* vol. 52, nº 1, pp. 3-12, 2005.

[17] Ole K. Hejlesen, Steen Andreassen, Roman Hovorka y David A. Gavan, «DIAS - the diabetes advisory system: an outline of the system and the evaluation results obtained so far.,» *Computer Methods and Programs in Biomedicine,* nº 54, pp. 49-58, 1997.

[18] WinSAAM, «WinSAAM,» Prof Ray Boston (M.Sc., PhD.), [En línea]. Available: http://www.winsaam.org/. [Último acceso: 03 08 2018].

[19] B. Kovatchev, M. D. Breton, C. Cobelli y C. D. Man, «Method, System And Computer Simulation Environment For Testing Of Monitoring And Control Strategies In Diabetes». United States, Patente US 2010/0179768 A1, 15 07 2010.

[20] Cobelli Claudio y Ewart Carson, Introduction to Modeling in Physiology and Medicine, Elsevier, 2008.

[21] E. Carson y C. Cobelli, Modelling Methodology for Physiology and Medicine, Second Edition ed., London: Elsevier, 2014.

[22] R. Basu, B. D. Camillo, G. Toffolo, A. Basu, P. Shah, A. Vella, R. Rizza y A. C. Cobelli, «Use of a novel triple-tracer approach to assess postprandial glucose metabolism,» *Am J Physiol Endocrinol Metab,* vol. 284, nº 1, pp. E55-E69, 2003.

[23] Chiara Dalla Man, Robert A. Rizza y Claudio Cobelli, «Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System,» *IEEE Transactions On Biomedical Engineering,* vol. 54, nº 10, pp. 1740-1749, 2007.

[24] G. Nucci y C. Cobelli, «Models of subcutaneous insulin kinetics. A critical review,» *Computer Methods and Programs in Biomedicine,* vol. 62, nº 3, pp. 249-257, Julio, 2000.

[25] C. D. Man, M. D. Breton y P. and Claudio Cobelli, «Physical Activity into the Meal Glucose–Insulin Model of Type 1 Diabetes: In Silico Studies,» *Journal of Diabetes Science and Technology,* vol. 3, nº 1, pp. 56-67, 2009.

[26] P. Li, L. Yu, Q. Fang y S. Lee, «A simplification of Cobelli's glucose–insulin model for type 1 diabetes mellitus and its FPGA implementation,» *Medical and Biological Engineering Computing,* vol. 54, nº 10, pp. 1563-1577, 2015.

[27] J. Jaremco, «Advances Toward the implantable Artificial pancreas for treatment of Diabetes,» *Diabetes Care,* vol. 21, nº 3, pp. 444-450, 1998.

[28] A. E. Torres-Zapata, M. A. Aparicio-Trápala, J. L. B.-. Castillo y C. A. Corzo-Sosa, «Respuesta Glucémica e Insulínica de Pacientes con Diabetes Tipo 2 al consumo de Sopa de Calabaza Criolla (Cucúrbita Pepo L.) Enriquecida con Almidón de Banano,» *Información Tecnológica,* vol. 23, nº 2, pp. 71-86, 2012.

[29] M. M. a. M. A. Shaghayegh Gomar, «Precise Digital Implementations of Hyperbolic Tanh and Sigmoid Function,» *IEEE Xplore,* pp. 1586-1589, 2016.

[30] C. Cobelli, C. D. Man, G. Sparacino, L. Magni, G. D. Nicolao y B. P. Kovatchev, «Diabetes: Models, Signals, and Control,» *IEEE Reviews In Biomedical Engineering,* vol. 2, pp. 54-96, 2009.

[31] S. K. Vashist, «Non-invasive glucose monitoring technology in diabetes management: A review,» *Elsevier,* p. 12, 2012.

[32] A. Haidar, «The Artificial. How closed-loop control is revolutionizing diabetes,» *IEEE Control Systems Magazine,* vol. Octubre 2016, pp. 28-47, 2016.

[33] S. Gomar, M. Mirhassani y a. M. Ahmadi, «Precise Digital Implementations of Hyperbolic Tanh and Sigmoid Function,» de *50th Asilomar Conference on Signals, Systems and Computers*, Ontario, 2016.

[34] J. E. Sereno, M. Caicedo, P. S. Rivadeneira y O. Camacho, «In Silico Test for MPC and SMC Controllers Under Parametric Variations in Type 1 Diabetic Patients,» de *Argentine Conference on Automatic Control (AADECA)*, 2018.

ANEXOS

Debido a la cantidad de archivos, los anexos se han registrado en el CD que se adjunta al trabajo en el cual constan las siguientes partes:

Anexo A: Guía de usuario del FPGA.

Anexo B: Data sheet del FPGA usado.

Anexo C: Código del programa en Matlab.

Anexo D: Código del programa en el FPGA.